

明細書

左糖グルコースリピドA類縁体

技術分野

5 本発明は、優れたマクロファージ活性抑制作用を有し、抗炎症剤、抗自己免疫疾患剤、免疫抑制剤、抗敗血症剤又は冠動脈バイパス形成術後の予後改善剤として有用な新規リピドA類縁体又はその薬理上許容しうる塩、それらを有効成分として含有する医薬組成物、該医薬組成物を製造するためのそれらリピドA類縁体又はその薬理上許容しうる塩の使用、或はそれらリピドA類縁体又は

10 10 その薬理上許容しうる塩の薬理的な有効量を温血動物（特にヒト）に投与する疾病の予防方法又は治療方法に関する。

背景技術

腸内細菌から得られたグラム陰性菌の細胞壁の最表層には菌体外に分泌されない毒成分（内毒素）が含まれており、この内毒素は、内毒素活性以外にも、生体の自己防衛にかかわる免疫アジュバント活性作用、マクロファージ活性化作用、マイトジエン活性作用、発熱作用、腫瘍壞死作用、抗体産生増強作用、TNF誘導作用等の多様な生物活性を示す。

かかる内毒素はリポ多糖よりなり、いわゆるリピドAと称される部分が内毒素活性の活性中心であることが確認されている（井本等、テトラヘドロン・レターズ、1985年、26巻、P. 1545）。

一方、細菌リピドA関連化合物として *Rhodobacter sphaeroides* より見出された化合物（Rs-DPLA）（キュレシ等、ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー、1988年、263巻、P. 5502 及びインフェクション・イミュニティー、57巻、P. 1336）は、ヒトマクロファージに対してLPSアンタゴニストの活性を示し抗自己免疫疾患剤又は抗敗血症剤として有用である可能性が出てきており、マクロファージ活性化作用とは逆の抑制作用を示す薬剤の開発が行われるようになってきた。

これらの結果から、上記の多様な活性のうち、有用な活性を有する化合物の

誘導体合成の試みが頻繁に行われるようになり、例えば、クリスト等、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ、116巻、P. 3637、特開平10-324694号公報、特開平5-194470号公報、特開2001-348396号公報又は米国特許5935938号公報に記載された誘導体が知られている。

発明の開示

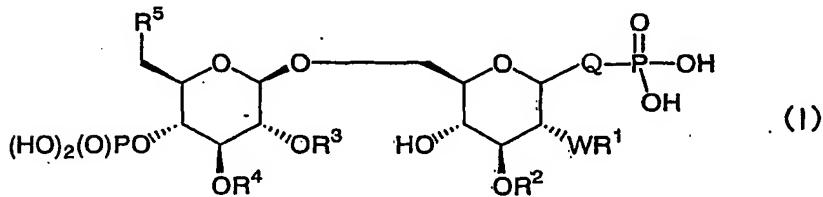
本発明者等の課題は、優れたマクロファージ活性抑制作用を有し、抗炎症剤、抗自己免疫疾患剤、免疫抑制剤、抗敗血症剤又は冠動脈バイパス形成術後の予後改善剤として有用な新規リビドA類縁体を見出すことである。

本発明者等は、上記課題を解決するため、銳意努力した結果、1位にホスホノ基又はホスホノオキシエチル基を有するグリコシルリビドA類縁体のある系統の化合物に、優れたマクロファージ活性抑制作用を見出し、本発明を完成した。

15

本発明の化合物は、

1) 一般式



〔式中、

20 Qは、酸素原子、C₁—C₃アルキレン基、基—O—A—Ik—又は基—O—A—Ik—O—（但し、A—IkはC₁—C₃アルキレン基を示す。）であり、

Wは、酸素原子又は基—NH—を示し、

25 R'（Wが基—NH—である場合）は、下記置換基群Aから選択された一種以上の基で置換されていてもよいC₁—C₂₀アルカノイル基、下記置換基群Aから選択された一種以上の基で置換されていてもよいC₃—C₂₀アルケノイル基又は下記置換基群Aから選択された一種以上の基で置換されていてもよい

C_3-C_{20} アルキノイル基を示し、

R^1 (W が酸素原子である場合)、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なって、水素原子、下記置換基群 A から選択された一種以上の基で置換されていてもよい C_1-C_{20} アルキル基、下記置換基群 A から選択された一種以上の基で置換されていてもよい C_2-C_{20} アルケニル基、下記置換基群 A から選択された一種以上の基で置換されていてもよい C_2-C_{20} アルキニル基、下記置換基群 A から選択された一種以上の基で置換されていてもよい C_1-C_{20} アルカノイル基、下記置換基群 A から選択された一種以上の基で置換されていてもよい C_3-C_{20} アルケノイル基又は下記置換基群 A から選択された一種以上の基で置換されていてもよい C_3-C_{20} アルキノイル基を示し、

R^5 は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、オキソ基を有していてもよい C_1-C_6 アルコキシ基、オキソ基を有していてもよい C_2-C_6 アルケニルオキシ基又はオキソ基を有していてもよい C_2-C_6 アルキニルオキシ基を示し、

置換基群 A は、ハロゲン原子、水酸基、オキソ基、オキソ基を有していてもよい C_1-C_{20} アルコキシ基、 $(C_1-C_{20}$ アルコキシ) C_1-C_{20} アルコキシ基、 $\{(C_1-C_{20}$ アルコキシ) C_1-C_{20} アルコキシ $\} C_1-C_{20}$ アルコキシ基、オキソ基を有していてもよい C_2-C_{20} アルケニルオキシ基、オキソ基を有していてもよい C_1-C_{20} アルカノイルオキシ基、オキソ基を有していてもよい C_3-C_{20} アルケノイルオキシ基及びオキソ基を有していてもよい C_3-C_{20} アルキノイルオキシ基からなる群である。]

で表される化合物又はその薬理上許容しうる塩である。

本発明の化合物 (I) のうち、好適なものは、

2) W が基-NH-であり、かつ、 R^1 が置換基群 A から選択された置換基を有していてもよい、 C_8-C_{18} アルカノイル基又は C_8-C_{18} アルケノイル基である化合物、

3) W が基-NH-であり、かつ、 R^1 が置換基群 A から選択された置換基を有していてもよい、 $C_{10}-C_{18}$ アルカノイル基又は $C_{10}-C_{18}$ アルケノイル基である

化合物、

- 4) Wが基-NH-であり、かつ、R¹が置換基群Aから選択された置換基を有してもよい、C₁₂-C₁₆アルカノイル基又はC₁₂-C₁₆アルケノイル基である化合物、
- 5) Wが酸素原子であり、かつ、R¹、R²、R³及びR⁴が、同一又は異なって、置換基群Aから選択された置換基を有してもよい、C₄-C₁₈アルキル基、C₄-C₁₈アルケニル基、C₄-C₁₈アルカノイル基又はC₄-C₁₈アルケノル基である化合物、
- 6) Wが酸素原子であり、かつ、R¹、R²、R³及びR⁴が、同一又は異なって、置換基群Aから選択された置換基を有してもよい、C₈-C₁₈アルキル基、C₈-C₁₈アルケニル基、C₈-C₁₈アルカノイル基又はC₈-C₁₈アルケノル基である化合物、
- 7) Wが酸素原子であり、かつ、R¹、R²、R³及びR⁴が、同一又は異なって、置換基群Aから選択された置換基を有してもよい、C₁₀-C₁₈アルキル基、C₁₀-C₁₈アルケニル基、C₁₀-C₁₈アルカノイル基又はC₁₀-C₁₈アルケノル基である化合物、
- 8) Wが酸素原子であり、かつ、R¹、R²、R³及びR⁴が、同一又は異なって、置換基群Aから選択された置換基を有してもよい、C₁₂-C₁₆アルキル基、C₁₂-C₁₆アルケニル基、C₁₂-C₁₆アルカノイル基又はC₁₂-C₁₆アルケノル基である化合物、
- 9) Wが酸素原子であり、R¹及びR³が、同一又は異なって、置換基群Aから選択された置換基を有してもよい、C₁₂-C₁₆アルカノイル基又はC₁₂-C₁₆アルケノル基であり、かつ、R²及びR⁴が、同一又は異なって、置換基群Aから選択された置換基を有してもよい、C₁₂-C₁₆アルキル基又はC₁₂-C₁₆アルケニル基である化合物、
- 10) Wが酸素原子であり、R¹及びR³が、同一又は異なって、置換基群Aから選択された置換基を有してもよい、デカノイル基、ドデカノイル基、テトラデカノイル基、ドデセノイル基、テトラデセノイル基又はオクタデセノイル基であり、かつ、R²及びR⁴が、同一又は異なって、置換基群Aから選択された

置換基を有してもよい、デシル基、ドデシル基、テトラデシル基、ドデセニル基、テトラデセニル基又はオクタデセニル基である化合物、

11) 置換基群Aから選択された置換基が、フッ素原子、水酸基、C₁—C₂₀アルコキシ基、C₁₂—C₁₄アルケニルオキシ基、C₁₂—C₁₄アルカノイルオキシ基又はC₁₂—C₁₄アルケノイルオキシ基である化合物、

12) 置換基群Aから選択された置換基が、ドデシルオキシ基、テトラデシルオキシ基、ドデセニルオキシ基、テトラデセニルオキシ基、ドデカノイルオキシ基、テトラデカノイルオキシ基、ドセノイルオキシ基、テトラデセノイルオキシ基又はオクタデセノイル基である化合物、

10 13) R⁵が、ハロゲン原子、水酸基又は無置換のC₁—C₆アルコキシ基である化合物、

14) R⁵が、フッ素原子、水酸基又はメトキシ基である化合物、

15) Qが、酸素原子である化合物、

16) Qが、ホスホノエチル基である化合物、

15 17) 右側グルコース又はグルコサミンの1位が α 位である化合物である。

これらのうち、更に好適な化合物は、

18) ホスホノ 3-O-デシル-2-デオキシ-6-O-[(3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-O-[(Z)-11-オクタデセノイル]-4-O-ホスホノ- β -D-グルコピラノシリル)-2-(3-Oキソテトラデカノイルアミノ)- α -D-グルコピラノシド(化合物番号1番)、

ホスホノ 3-O-デシル-2-デオキシ-6-O-[(3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-O-[(Z)-11-オクタデセニル]-4-O-ホスホノ- β -D-グルコピラノシリル)-2-(3-Oキソテトラデカノイルアミノ)- α -D-グルコピラノシド(化合物番号2番)、

ホスホノ 3-O-デシル-2-デオキシ-6-O-[(3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-O-[(Z)-11-オクタデセノイル]-4-

○-ホスホノ- β -D-グルコピラノシリル}-2-(3-オキソテトラデカノイルアミノ)- α -D-グルコピラノシド(化合物番号3番)、

ホスホノ 3-O-デシル-2-デオキシ-6-O-{3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-O-[(Z)-11-オクタデセニル]-4-O-
5 -ホスホノ- β -D-グルコピラノシリル}-2-(3-オキソテトラデカノイルアミノ)- α -D-グルコピラノシド(化合物番号4番)、

2-(ホスホノオキシ)エチル 3-O-デシル-2-デオキシ-6-O-{3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-O-[(Z)-11-オクタデセノイル]-4-O-
10 -ホスホノ- β -D-グルコピラノシリル}-2-(3-オキソテトラデカノイルアミノ)- α -D-グルコピラノシド(化合物番号5番)、

2-(ホスホノオキシ)エチル 3-O-デシル-2-デオキシ-6-O-{3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-O-[(Z)-11-オクタデセノイル]-4-O-
15 -ホスホノ- β -D-グルコピラノシリル}-2-(3-オキソテトラデカノイルアミノ)- α -D-グルコピラノシド(化合物番号6番)、

2-(ホスホノオキシ)エチル 6-O-{3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-O-[(Z)-11-オクタデセノイル]-4-O-
20 -ホスホノ- β -D-グルコピラノシリル}-2,3-ジ-O-ドデシル- α -D-グルコピラノシド(化合物番号7番)、

ホスホノ 3-O-デシル-6-O-{3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-O-[(Z)-11-オクタデセノイル]-4-O-
-O-ホスホノ- β -D-グルコピラノシリル}-2-O-(3-オキソテトラデカノイル)- α -D-グルコピラノシド(化合物番号8番)、

25 ホスホノ 3-O-デシル-6-O-{3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-O-[(Z)-11-オクタデセノイル]-4-O-ホスホノ-
シル}-2-O-(3-オキソテトラデカノイル)- α -D-グルコピラノシリル}-2-O-(3-オキソテトラデカノイル)- α -D-グルコピラノシド(化合物番号9番)、

2-(ホスホノオキシ)エチル 2,3-ジ-O-ドデシル-6-O-{6

—O—メチル—3—O—[(R)—3—メキシデシル]—2—O—[(Z)—1
1—オクタデセニル]—4—O—ホスホノ— β —D—グルコピラノシル}— α
—D—グルコピラノシド（化合物番号10番）又は

ホスホノ 6—O—{4—O—ホスホノ—3—O—[(R)—3—メトキシ
5 デシル]—6—O—メチル—2—O—[(Z)—11—オクタデセニル]— β
—D—グルコピラノシル}—3—O—ドデシル—2—O—[(R)—3—ヒド
ロキシテトラデシル]— α , β —D—グルコピラノシド（化合物番号13番）
であり、

特に好適な化合物は、

10 19) 化合物番号8番又は9番の化合物である。

また、本発明は、上記化合物(I)を有効成分として含有する医薬であり、特に、炎症の予防剤又は治療剤、自己免疫疾患の予防剤又は治療剤、免疫抑制剤、敗血症の予防剤又は治療剤、あるいは、冠動脈バイパス形成術後の予後改善剤である。

なお、上記式(I)中、Qにおいては並び順は特に限定がなく、例えば、基—O—A₁k—は—O—A₁k—であっても—A₁k—O—であってもよい。

20 本発明における「C₁—C₃アルキレン基」は、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、トリメチレン基のような直鎖又は分枝鎖のC₁—C₃アルキレン基であり、好適には、メチレン、エチレン又はトリメチレン基であり、より好適には、エチレン基である。

25 本発明における「C₁—C₂₀アルカノイル基」、及び、「オキソ基を有してもよいC₁—C₂₀アルカノイルオキシ基」の「C₁—C₂₀アルカノイル」部分は、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、イソプロピオニル、ブチリル、イソブチリル、sec-ブチリル、tert-ブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、イソヘキサノイル、ヘプタノイル、イソヘpta

ノイル、オクタノイル、イソオクタノイル、ノナノイル、イソノナノイル、デカノイル、イソデカノイル、ウンデカノイル、イソウンデカノイル、ラウロイル、イソラウロイル、トリデカノイル、イソトリデカノイル、ミリストイル、ペントデカノイル、パルミトイyl、ヘプタデカノイル、ステアロイル、イソステアロイル、ノナデカノイル、イコサノイル基のような直鎖又は分枝鎖の C_1-C_{20} アルカノイル基であり、好適には、 C_4-C_{18} アルカノイル基であり、より好適には、 C_8-C_{18} アルカノイル基であり、更により好適には、 $C_{10}-C_{18}$ アルカノイル基であり、特に好適には、 $C_{12}-C_{16}$ アルカノイル基である。

10 本発明における「 C_3-C_{20} アルケノイル基」、及び、「 C_3-C_{20} アルケノイルオキシ基」の「 C_3-C_{20} アルケノイル」部分は、上記であげた C_1-C_{20} アルカノイル基のうち、炭素数 3 乃至 20 個のものであって、1 乃至 3 個の二重結合を有する基であり、好適には、 C_4-C_{18} アルケノイル基であり、より好適には、 C_8-C_{18} アルケノイル基であり、更により好適には、 $C_{10}-C_{18}$ アルケノイル基であり、特に好適には、 $C_{12}-C_{16}$ アルケノイル基である。

20 本発明における「 C_3-C_{20} アルキノイル基」、及び、「 C_3-C_{20} アルキノイルオキシ基」の「 C_3-C_{20} アルキノイル」部分は、上記であげた C_1-C_{20} アルカノイル基のうち、炭素数 3 乃至 20 個のものであって、1 乃至 3 個の三重結合を有する基であり、好適には、 C_4-C_{18} アルキノイル基であり、より好適には、 C_8-C_{18} アルキノイル基であり、更により好適には、 $C_{10}-C_{18}$ アルキノイル基であり、特に好適には、 $C_{12}-C_{16}$ アルキノイル基である。

25 本発明における「 C_1-C_{20} アルキル基」、及び、「 C_1-C_{20} アルコキシ基」の「 C_1-C_{20} アルキル」部分は、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*s*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル

、 1, 1-ジメチルブチル、 1, 2-ジメチルブチル、 1, 3-ジメチルブチル、 2, 3-ジメチルブチル、 2-エチルブチル、 ヘプチル、 1-メチルヘキシル、 2-メチルヘキシル、 3-メチルヘキシル、 4-メチルヘキシル、 5-メチルヘキシル、 1-プロピルブチル、 4, 4-ジメチルペンチル、 オクチル、 5-メチルヘプチル、 2-メチルヘプチル、 3-メチルヘプチル、 4-メチルヘプチル、 5-メチルヘプチル、 6-メチルヘプチル、 1-プロピルペンチル、 2-エチルヘキシル、 5, 5-ジメチルヘキシル、 ノニル、 3-メチルオクチル、 4-メチルオクチル、 5-メチルオクチル、 6-メチルオクチル、 1-プロピルヘキシル、 2-エチルヘプチル、 6, 6-ジメチルヘプチル、 デシル、 1-メチルノニル、 3-メチルノニル、 8-メチルノニル、 3-エチルオクチル、 3, 7-ジメチルオクチル、 7, 7-ジメチルオクチル、 ウンデシル、 4, 8-ジメチルノニル、 ドデシル、 トリデシル、 テトラデシル、 ペンタデシル、 3, 7, 11-トリメチルドデシル、 ヘキサデシル、 4, 8, 12-トリメチルトリデシル、 1-メチルペンタデシル、 14-メチルペンタデシル、 13, 13-ジメチルテトラデシル、 ヘプタデシル、 15-メチルヘキサデシル、 オクタデシル、 1-メチルヘプタデシル、 ノナデシル、 イコシル又は 3, 7, 11, 15-テトラメチルヘキサデシル基のような炭素数 1 乃至 20 個の直鎖又は分枝鎖アルキル基であり、 好適には、 C₄—C₁₈ アルキル基であり、 より好適には、 C₈—C₁₈ アルキル基であり、 更により好適には、 C₁₀—C₁₈ アルキル基であり、 特に好適には、 C₁₂—C₁₆ アルキル基である。

本発明における「C₂—C₂₀ アルケニル基」は、 上記あげた C₁—C₂₀ アルキル基のうち、 炭素数 2 乃至 20 個のものであって、 1 乃至 3 個の二重結合を有する基であり、 好適には、 C₄—C₁₈ アルケニル基であり、 より好適には、 C₈—C₁₈ アルケニル基であり、 更により好適には、 C₁₀—C₁₈ アルケニル基であり、 特に好適には、 C₁₂—C₁₆ アルケニル基である。

本発明における「C₂—C₂₀ アルキニル基」は、 上記あげた C₁—C₂₀ アルキル基のうち、 炭素数 2 乃至 20 個のものであって、 1 乃至 3 個の三重結合を

有する基であり、好適には、 $C_{10}-C_{18}$ アルキニル基であり、より好適には、 C_8-C_{18} アルキニル基であり、更により好適には、 $C_{10}-C_{18}$ アルキニル基であり、特に好適には、 $C_{12}-C_{16}$ アルキニル基である。

5 本発明における「ハロゲン原子」は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子であり、好適には、フッ素、塩素又は臭素原子であり、より好適には、フッ素原子である。

本発明の R^5 における「 C_1-C_6 アルコキシ基」は、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*s*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、2-メチルブチルオキシ、ネオペンチルオキシ、1-エチルプロピルオキシ、ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、4-メチルペンチルオキシ、3-メチルペンチルオキシ、2-メチルペンチルオキシ、1-メチルペンチルオキシ、3, 3-ジメチルブチルオキシ、2, 2-ジメチルブチルオキシ、1, 1-ジメチルブチルオキシ、1, 2-ジメチルブチルオキシ、1, 3-ジメチルブチルオキシ、2, 3-ジメチルブチルオキシ又は2-エチルブチルオキシ基のような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基であり、好適には、炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基であり、より好適には、メトキシ基である。

20

本発明の R^5 における「 C_2-C_6 アルケニルオキシ基」は、上記あげた C_1-C_6 アルコキシ基のうち、炭素数2乃至6個のものであって、1個の二重結合を有する基であり、好適には、 C_2-C_4 アルケニルオキシ基である。

25 本発明の R^5 における「 C_2-C_6 アルキニルオキシ基」としては、上記あげた C_1-C_6 アルコキシ基のうち、炭素数2乃至6個のものであって、1個の三重結合を有する基であり、好適には、 C_2-C_4 アルキニルオキシ基である。

本発明における「(C_1-C_{20} アルコキシ) C_1-C_{20} アルコキシ基」は、上記

であげた「 C_1-C_{20} アルコキシ基」が 1 個置換した上記であげた「 C_1-C_{20} アルコキシ基」であり、好適には、 $(C_1-C_6\text{ アルコキシ}) C_1-C_6\text{ アルコキシ基}$ である。

5 本発明における「 $\{(C_1-C_{20}\text{ アルコキシ}) C_1-C_{20}\text{ アルコキシ}\} C_1-C_{20}$ アルコキシ基」は、上記であげた「 $(C_1-C_{20}\text{ アルコキシ}) C_1-C_{20}\text{ アルコキシ基}$ 」が 1 個置換した上記であげた「 $C_1-C_{20}\text{ アルコキシ基}$ 」であり、好適には、 $\{(C_1-C_6\text{ アルコキシ}) C_1-C_6\text{ アルコキシ基}\} C_1-C_6\text{ アルコキシ基}$ である。

10

本発明において、オキソ基が、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルケニルオキシ又はアルキニルオキシ基に置換する場合、オキソ基が 1 位の炭素原子に置換する場合を除く。すなわち、オキソ基に置換された、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルケニルオキシ又はアルキニルオキシは、それぞれ、アルカノイル、アルケノイル、アルキノイル、アルカノイルオキシ、アルケノイルオキシ又はアルキノイルオキシを含まない。

20 本発明の「置換基群 A」は、好適には、フッ素原子、水酸基、 C_1-C_{20} アルコキシ基、 $C_{12}-C_{14}$ アルケニルオキシ基、 $C_{12}-C_{14}$ アルカノイルオキシ基及び $C_{12}-C_{14}$ アルケノイルオキシ基からなる群であり、より好適には、ドデシルオキシ基、テトラデシルオキシ基、ドセニルオキシ基、テトラデセニルオキシ基、ドカノイルオキシ基、テトラデカノイルオキシ基、ドセノイルオキシ基、テトラデセノイルオキシ基及びオクタデセノイル基からなる群である。

25

上記式 (I) 中、置換基群 A の置換位置は、好適には、3 位である。

上記式 (I) の化合物は、塩にすることができるが、そのような塩としては、好適には、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩又はカルシウム塩の

のようなアルカリ金属又はアルカリ土類金属の塩；トリエチルアミン塩、トリメチルアミン塩のような有機塩基の塩を挙げることができる。

また、本発明の化合物（I）は、大気中に放置しておくことにより、水分を
5 吸収し、吸着水が付いたり、水和物となる場合があり、そのような塩も本発明
に包含される。

さらに、本発明の化合物（I）は、他のある種の溶媒を吸収し、溶媒和物と
なる場合があるが、そのような塩も本発明に包含される。

10

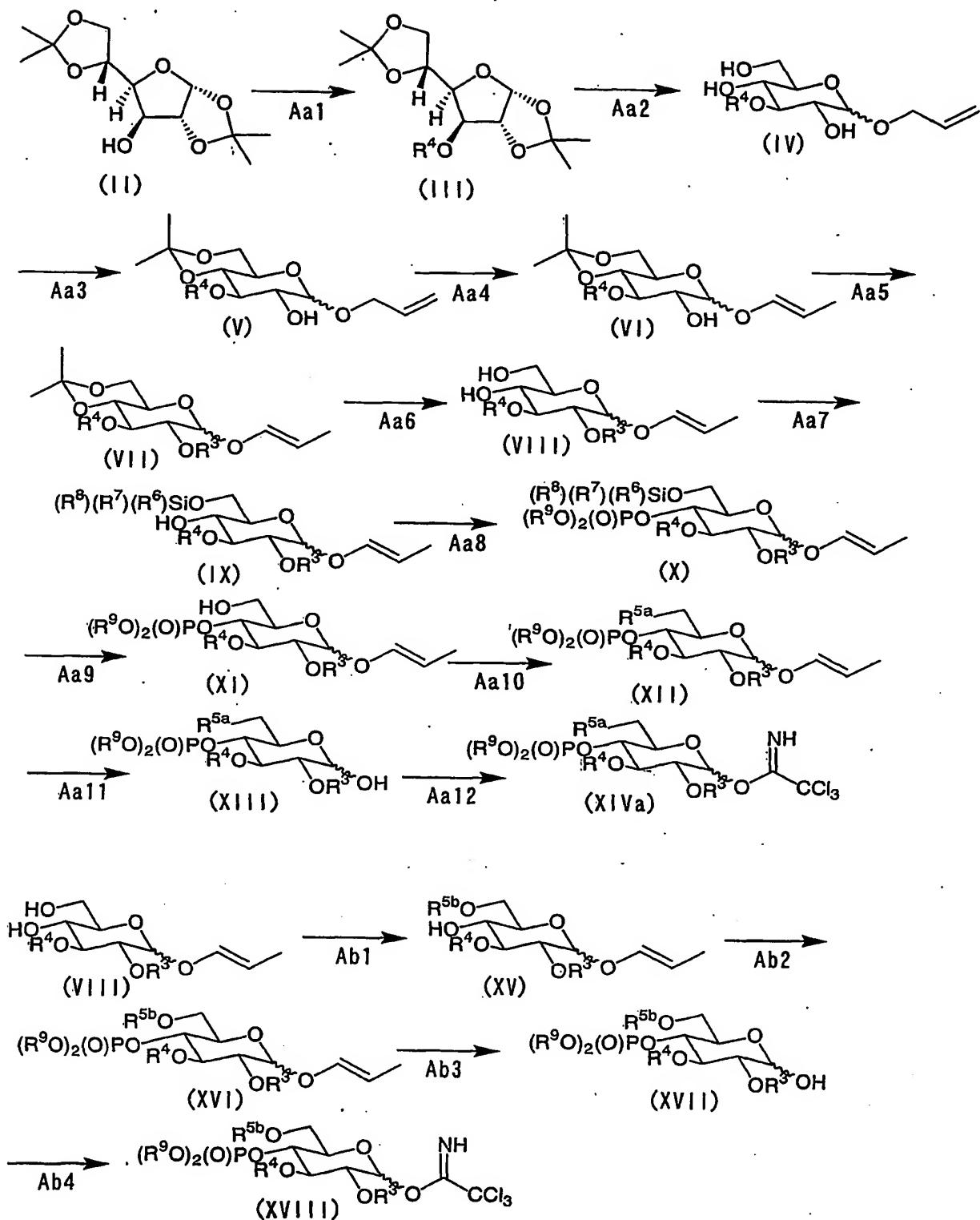
上記式（I）の化合物は、分子中に不斉炭素を有し、各々が S 配位、R 配位
である立体異性体が存在するが、その各々、或いはそれらの混合物のいずれも
本発明に包含される。

15 発明の効果

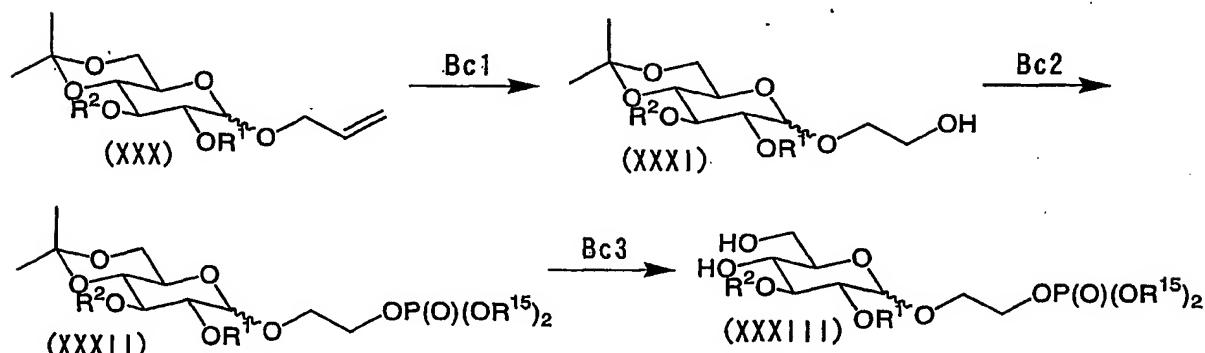
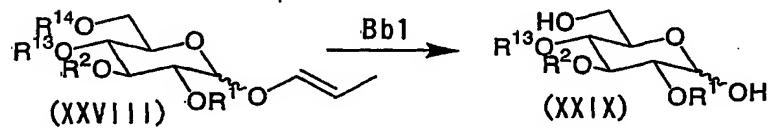
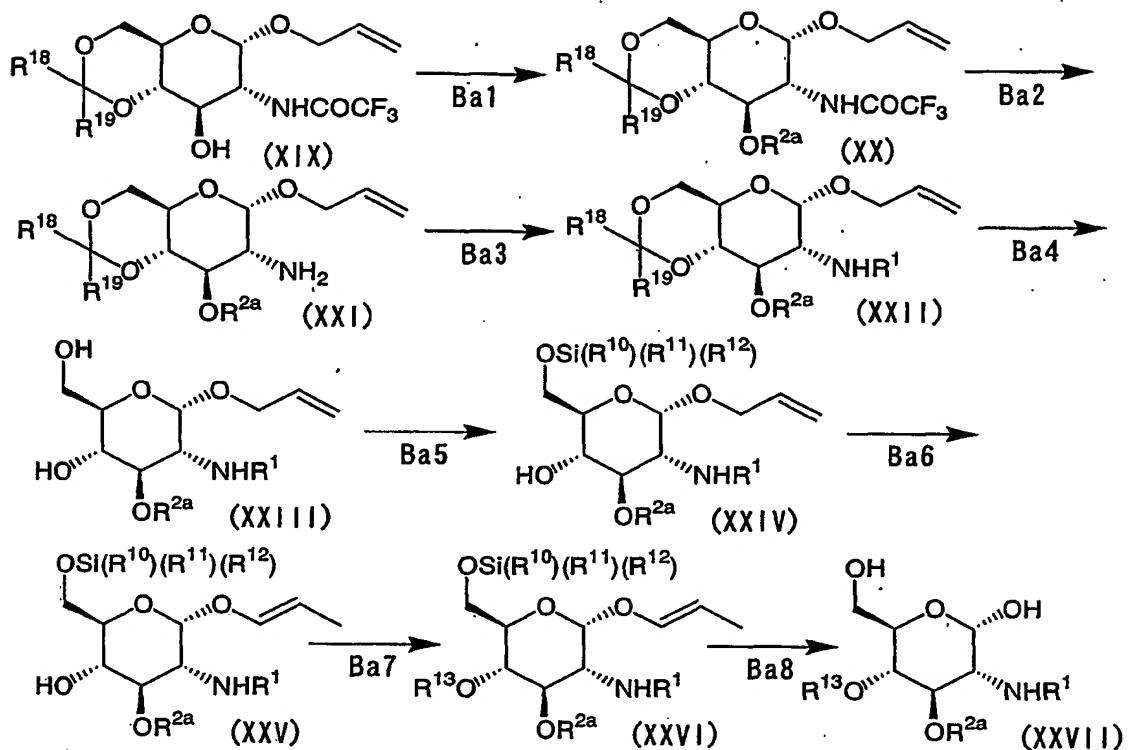
本発明の左糖グルコースリビドA類縁体は、優れたマクロファージ活性抑制
作用を示し、抗炎症剤、抗自己免疫疾患剤、免疫抑制剤、抗敗血症剤又は冠動
脈バイパス形成術後の予後改善剤として有用である。

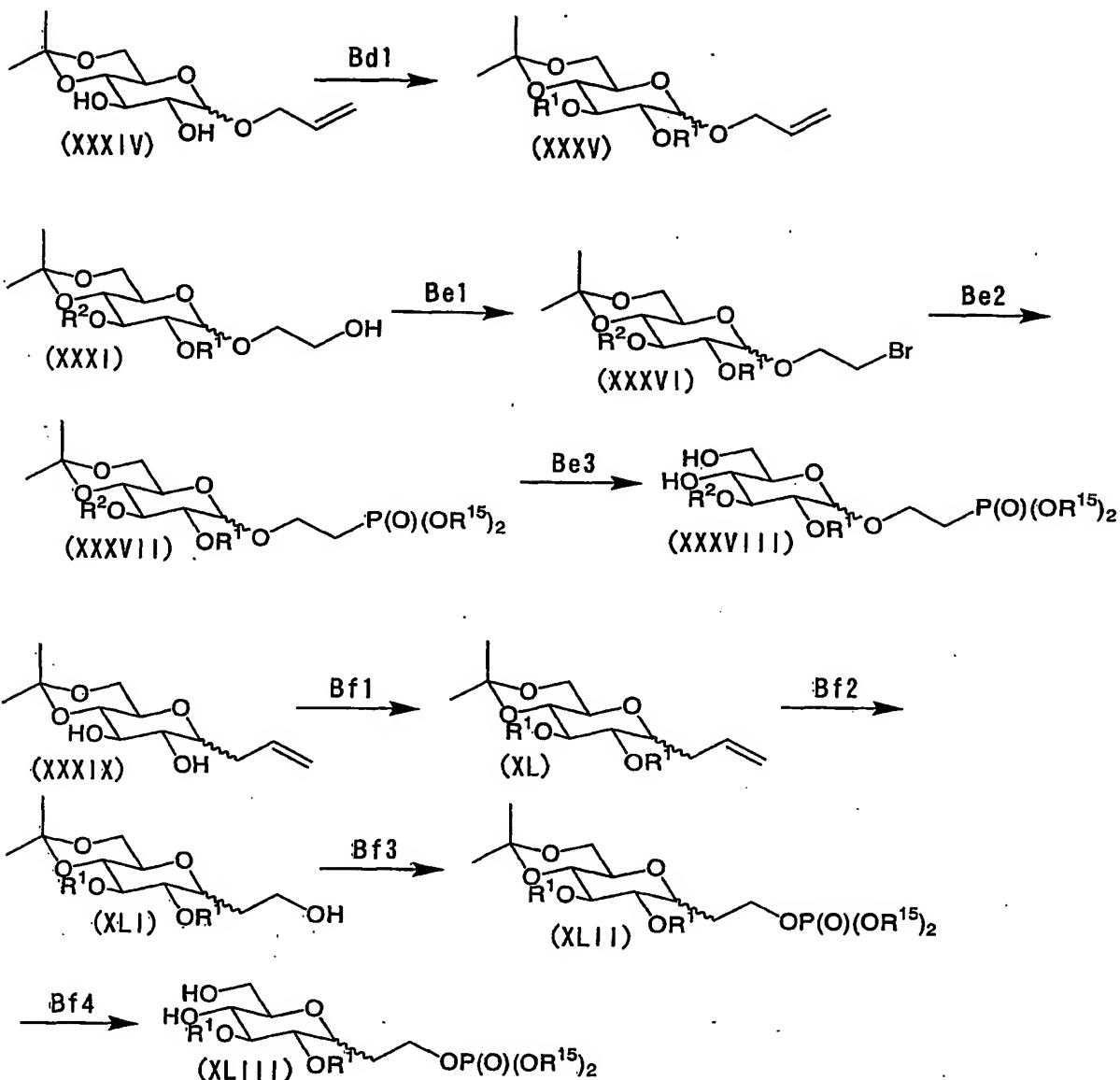
20 発明を実施するための最良の形態

本発明の一般式（I）を有する化合物は、以下の方法により、公知化合物（
II）を出発原料として用いて、製造することができる。

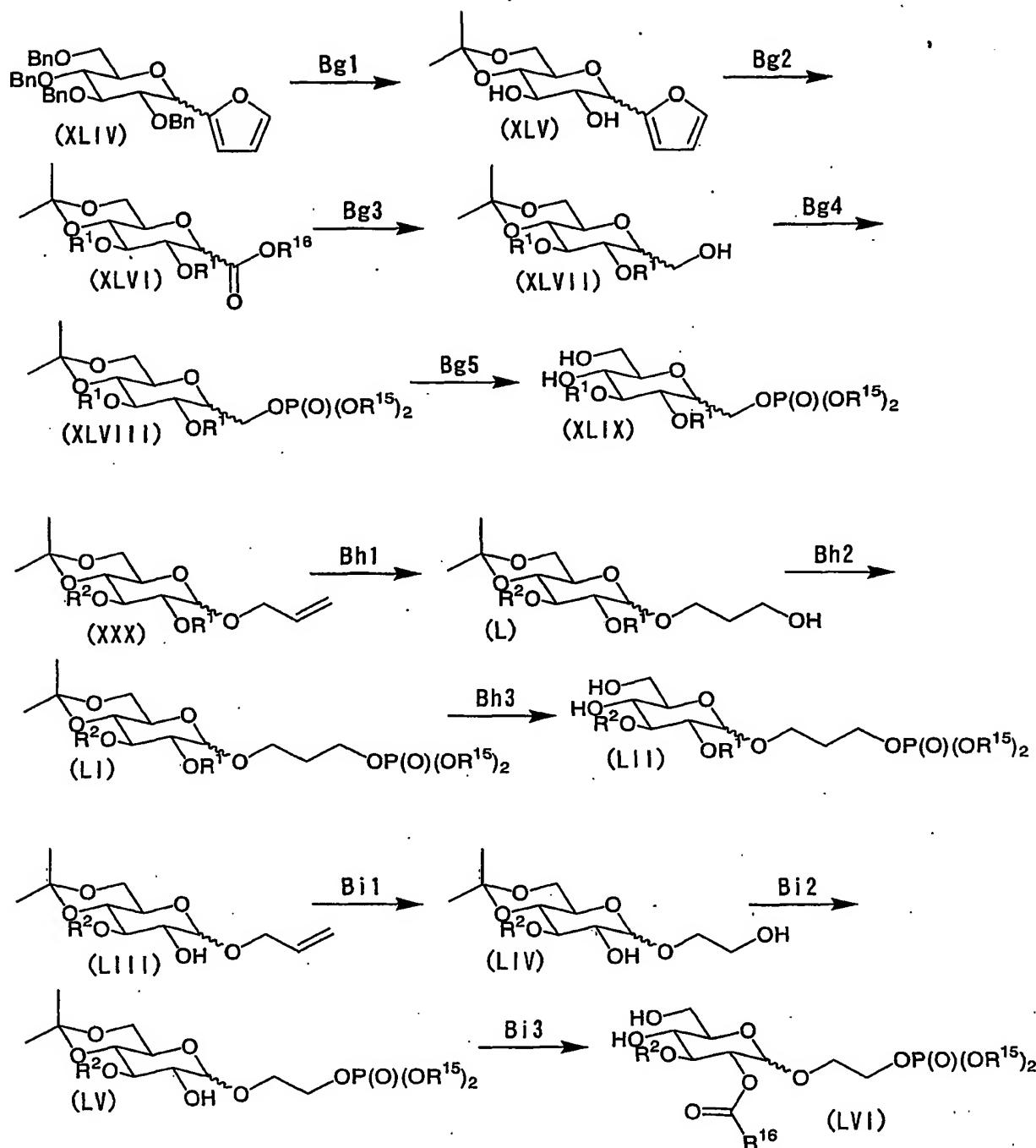


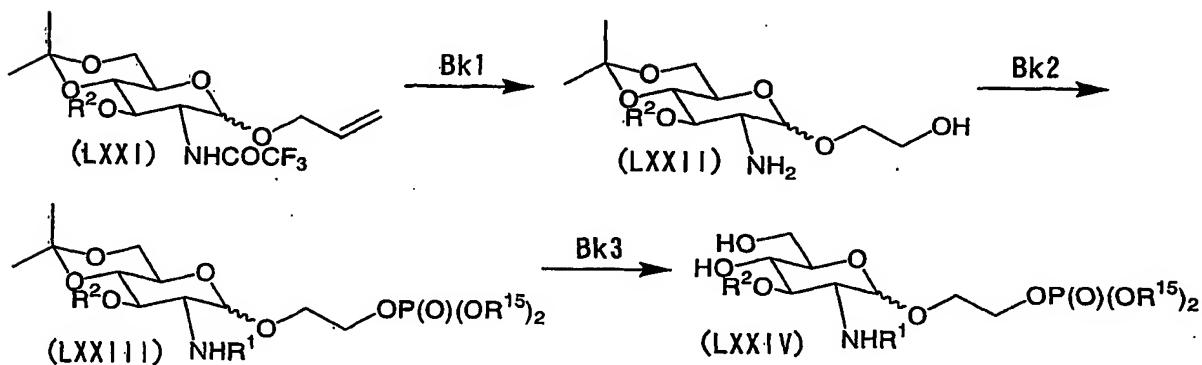
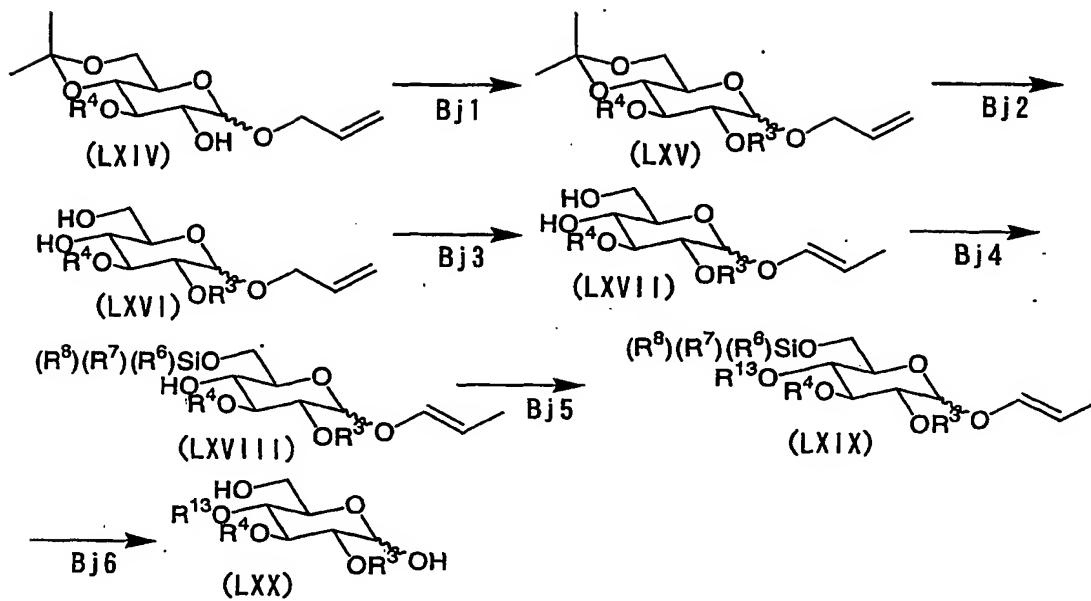
14

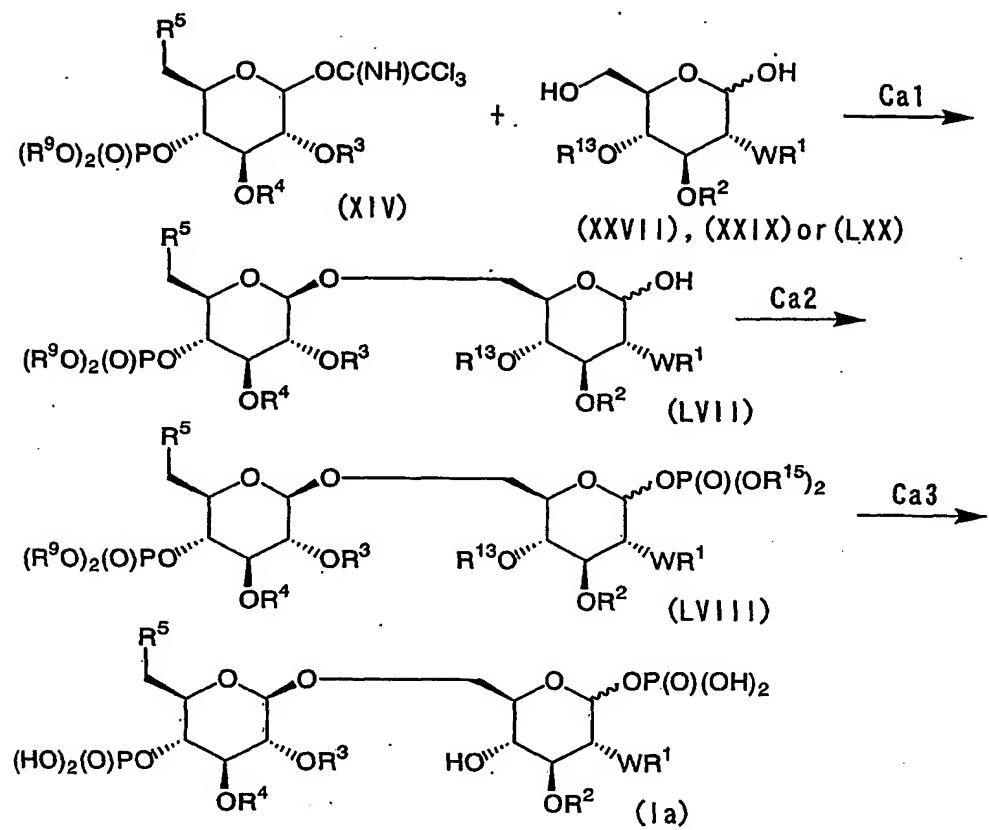




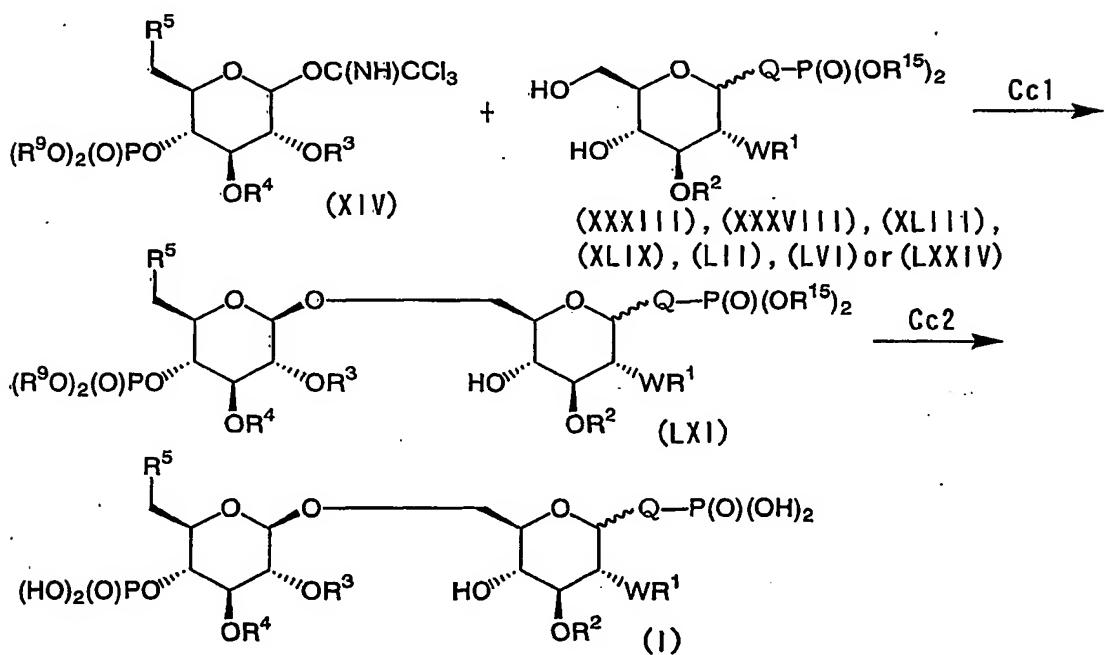
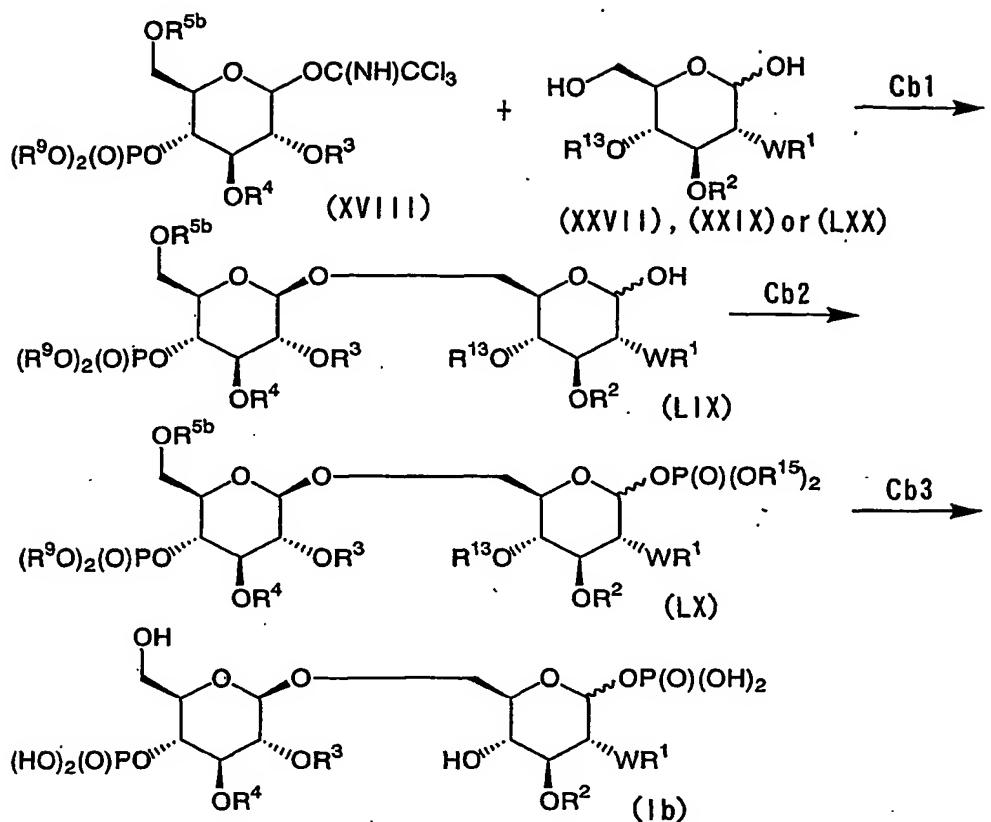
16

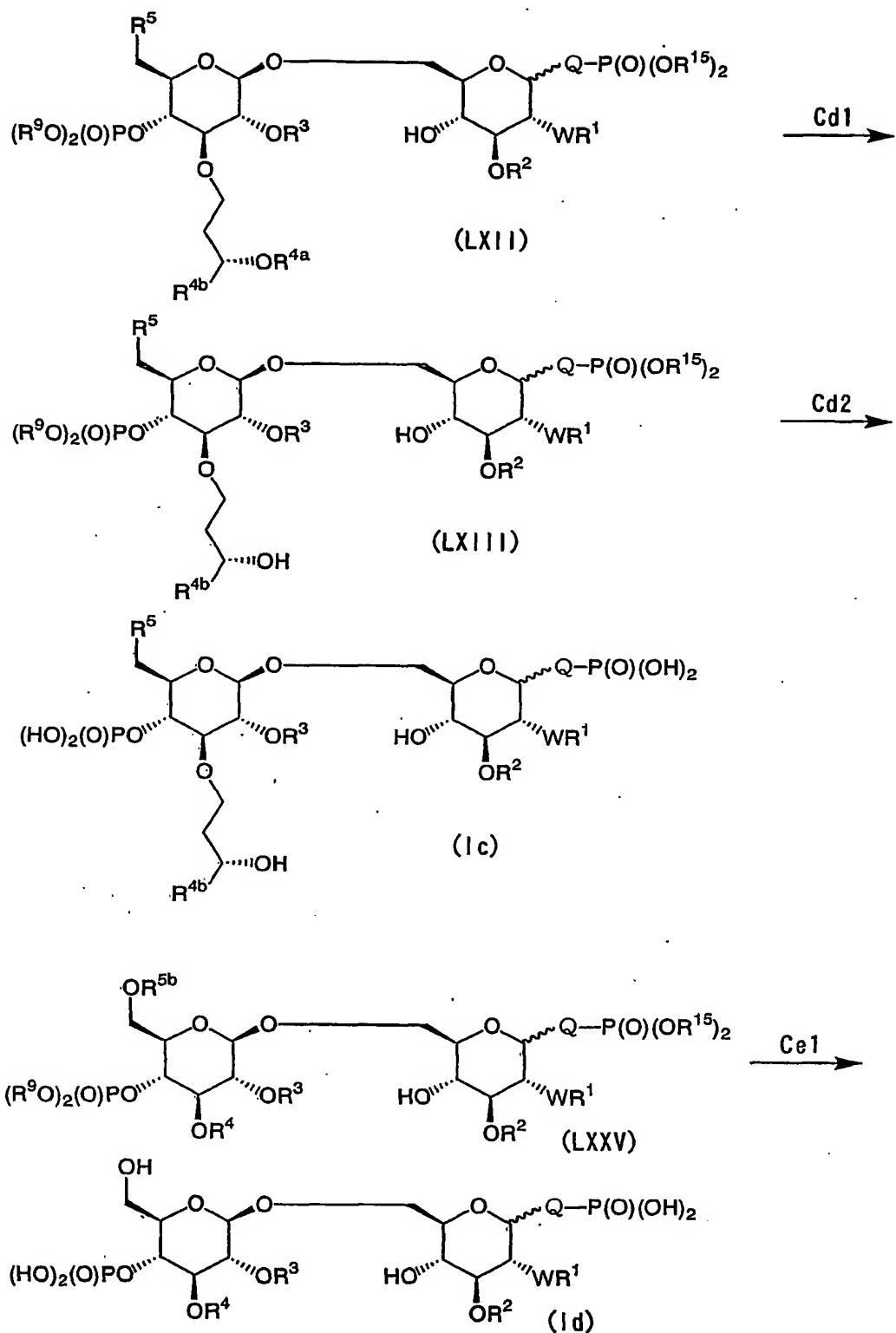


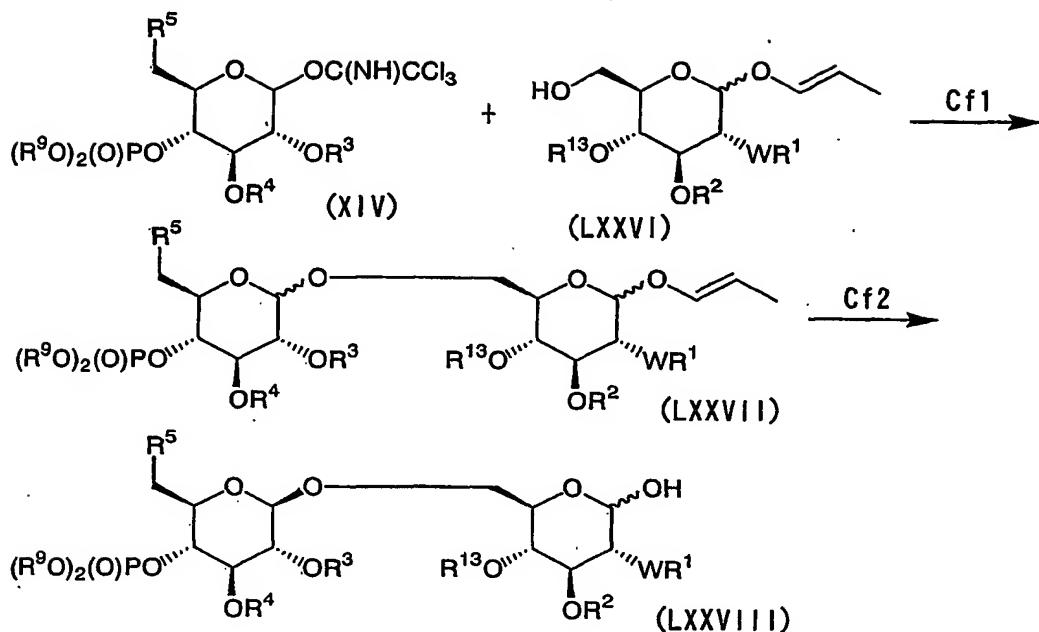




19







上記工程中、Q、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵及びWは前述したものと同意義を示す。

5 R^{2a}は、水素原子を除くほかはR²と同意義を示す。

R^{4a}は、p-メトキシベンジル基である。

R^{4b}は、C₁—C₁₇アルキル基、C₂—C₁₇アルケニル基又はC₂—C₁₇アルキニル基である。

R^{5a}は、保護されない水酸基を除くほかはR⁵と同意義を示す。

10 R^{5b}は、水酸基の保護基であり、好適には、ベンジルオキシカルボニル基又はアリルオキシカルボニル基である。

R⁶、R⁷、R⁸、R¹⁰、R¹¹及びR¹²は、同一又は異なって、C₁—C₄アルキル基又はC₆—C₁₀アリール基を示す。

R⁹及びR¹⁶は、同一又は異なって、アリル基、置換基を有してもよいC₆—C₁₀アリール基又は置換基を有してもよいC₇—C₁₁アラルキル基を示し、好適には、アリル基、フェニル基又はベンジル基を示す。

R¹³は、アリルオキシカルボニル基を示す。

R¹⁴は、水素原子又はトリ(C₁—C₆アルキル)ケイ素基を示す。

R^{16} は、 C_1-C_6 アルキル基を示す。

本願発明の化合物 (I) を製造する工程は A～C 法からなる。

(1) A 法は、中間体 (XIVa) 又は (XVIII) を製造する方法である。

5 (2) B 法は、中間体 (XXVII)、(XXIX)、(XXXIII)、(XXXV)、(XXXVIII)、(XLIII)、(XLIX)、(LII)、(LVI)、(LXX) 又は (LXXIV) を製造する工程である。

10 (3) C 法は、A 法により製造できる中間体と B 法により製造できる中間体とを縮合し、目的化合物 (Ia)、(Ib)、(I) 又は (Ic) を製造する工程である。

以下、各工程につき、説明する。

(1) A 法

(1-1) a 法

15 本方法は、 R^5 が水素原子以外の基である化合物 (I) の製造に用いる中間体 (XIVa) の製法である。

(第 A a 1 工程)

本工程は、ジアセトン- D -グルコース化合物 (II) の 3 位水酸基がアルキ 20 ル化 (アルケニル基、アルキニル基を導入する場合も含む。以下、製造工程の 説明において、同様の定義とする。) 又はアシル化された化合物 (III) を製造 する工程であり、アルキル化は下記 (a) の方法、アシル化は下記 (b) の方法によ 里達成される。

25 (a) アルキル化

本工程は、不活性溶剤中、塩基の存在下、化合物 (II) にアルキル化剤を反 応させることによって達成される。

使用される溶剤としては、例えば、ジオキサン、テトラヒドロフランなどの エーテル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジクロロ

メタンなどのハロゲン化炭化水素類があげられるが、好適には、ジメチルホルムアミドである。

使用される塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属；n-ブチルリチウム、t-ブチルリチウムなどのアルキルリチウム類；水素化カリウム、水素化ナトリウムなどの水素化アルカリ金属等があげられるが、好適には、水素化ナトリウムである。

使用されるアルキル化剤としては、例えば、ハロゲン化炭化水素類、スルホン酸エステル類が挙げられるが、好適には、臭化物 (R^4BBr)、ヨウ化物 (R^4I) 又はメタンスルホン酸エステル (R^4OSO_2Me) である。

反応温度は、通常 0°C 乃至 100°C で行われるが、好適には、 20°C 乃至 60°C である。

反応時間は、反応温度、原料、試薬または使用される溶剤等によって異なるが、通常、20分間乃至48時間であり、好適には、2乃至24時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を中和した後、濃縮し、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶剤を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等により、精製することもできる。

20

(b) アシル化

本工程は、不活性溶剤中、縮合剤及び塩基の存在又は非存在下、化合物 (II) に、カルボン酸又は酸塩化物のようなアシル化剤を反応させることにより達成される。

使用される溶剤としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミドのようなアミド類をあげることができるが、好適には、メチレンクロリドである。

カルボン酸との反応において使用される縮合剤としては、1,3-ジシクロヘキ

シルカルボジイミド、1,3-ジイソプロピルカルボジイミド、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド ハイドロクロライド (W S C I)などのカルボジイミド類をあげることができるが、好適には、1,3-ジシクロヘキシリカルボジイミド又はW S C I である。

5 酸塩化物との反応において使用される塩基としては、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基類をあげることができるが、好適には、4-ジメチルアミノピリジン又はトリエチルアミンである。

10 使用されるアシル化剤としては、式： $R^{2'}OH$ で表されるカルボン酸、または、式： $R^{4'}Cl$ （式中、 $R^{4'}$ は、 R^4 の定義のうちアルカノイル基、アルケノイル基又はアルキノイル基を示す。）で表される酸クロライドがあげられる。これらのアシル化剤が、水酸基又はオキソ基を有する場合、かかる基は保護されていてもよく、例えば、オキソ基は、ケタール基として保護される。

15 反応温度は、通常0°C乃至100°Cであり、好適には、15°C乃至25°C（室温）である。

反応時間は、通常20分間乃至24時間であり、好適には1乃至5時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物をろ過し、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶剤を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等により、精製することもできる。

（第A a 2工程）

25 本工程は、化合物（III）を、アリルアルコール溶媒中、塩酸ガス存在下で加熱することにより化合物（IV）を得る工程である。

反応温度は、通常室温乃至溶媒の還流加熱温度で行われるが、好適には、室温乃至80°Cである。

反応時間は、通常20分間乃至24時間であり、好適には、30分間乃至5

時間である。

(第 A a 3 工程)

本工程は、化合物 (IV) の 4 位及び 6 位の水酸基にイソプロピリデンを架け
5 化合物 (V) を得る工程である。本工程は、化合物 (IV) に、不活性溶剤中、
酸触媒存在下で 2,2-ジメトキシプロパンを反応させることにより達成され
る。

使用される溶剤としては、例えば、ジメチルホルムアミドなどのアミド類が
あげられる。

10 使用される酸触媒としては、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン
酸などがあげられる。

反応温度は、通常室温乃至 50 °C である。

反応時間は、通常 20 分間乃至 24 時間である。

15 反応終了後、本反応の目的化合物 (V) は常法に従って、反応混合物から採
取される。例えば、反応混合物を濃縮し、酢酸エチルのような水と混和しない
有機溶剤を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネ
シウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルクロマ
トグラフィー等により、精製することもできる。

20

(第 A a 4 工程)

本工程は、化合物 (V) のアリル基の二重結合をエノールエーテル型に移し
、化合物 (VI) を製造する工程である。本工程は、化合物 (V) を、不活性溶
媒中、塩基又はイリジウム錯体と反応させることにより達成される。

25 使用される溶剤としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサンのよう
なエーテル類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類をあげるこ
とができる、塩基を用いる場合は、好適にはジメチルスルホキシドであり、イリジウ
ム錯体を用いる場合は、好適にはテトラヒドロフランである。

使用される塩基としては、例えば、tert-ブトキシカリウム、ナトリウムメ

トキシド、ナトリウムエトキシドのようなアルカリ金属アルコキシドがあげられるが、好適には、*tert*-ブトキシカリウムである。

使用されるイリジウム錯体としては、例えば、(1,5-シクロオクタジエン)ビス(メチルジフェニルホスフィン)イリジウム(1)ヘキサフルオロホスフエートがあげられる。

反応温度は、塩基を用いた場合は、通常室温乃至溶媒の還流加熱温度であり、イリジウム錯体を用いた場合は、通常0°C乃至80°Cであり、好適には室温である。

反応時間は、塩基を用いた場合は、通常1時間乃至24時間であり、好適には16時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物(VI)は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を濃縮し、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶剤を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等により、精製することもできる。

(第Aa5工程)

本工程は、化合物(VI)の2位の水酸基をアルキル化又はアシル化して化合物(VII)を得る工程であり、第Aa1工程と同様の条件で反応させることにより達成される。

(第Aa6工程)

本工程は、化合物(VII)の4位及び6位の水酸基に架けたイソブロピリデンを脱保護して、化合物(VIII)を製造する工程である。本工程は、化合物(VII)を、80%酢酸水又はアルコール溶媒中、酸触媒又はNBSを反応させることにより達成される。

使用される溶剤としては、例えば、メタノール、エタノールなどのアルコール類があげられる。

使用される酸触媒としては、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸などの有機酸；塩酸、硫酸などの無機酸があげられる。

反応温度は、酢酸水溶媒中では通常室温乃至100°Cであり、アルコール中では通常0°C乃至50°Cであり、好適には、室温である。

5 反応時間は、通常6分間乃至24時間であり、好適には、6分間乃至3時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物(VIII)は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を濃縮し、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶剤を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

10 得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等により、精製することもできる。

(第A a 7工程)

15 本工程は、化合物(VIII)のジオールの一級水酸基をシリル基で保護し、化合物(IX)を製造する工程である。本工程は、化合物(VIII)を、不活性溶媒下、塩基存在下、シリル化剤と反応させることにより達成される。

20 使用される溶剤としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類があげられ、好適には、メチレンクロリド又はテトラヒドロフランである。

使用される塩基としては、例えば、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基類をあげることができる。

25 使用されるシリル化剤としては、例えば、塩化tert-ブチルジメチルシリル基のようなハロゲン化トリアルキルシリル基があげられる。

反応温度は、通常0°C乃至80°Cであり、好適には室温である。

反応時間は、通常6分間乃至24時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物(IX)は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を濃縮し、酢酸エチルのような水と混和しない

有機溶剤を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等により、精製することもできる。

5

(第 A a 8 工程)

本工程は、化合物 (IX) をホスファイトに変換し、更に酸化することにより、化合物 (X) を製造する工程である。本工程は、化合物 (IX) を、不活性溶媒下、弱酸である 1H-テトラゾール存在下、ジイソプロピルホスホルアミダイトと反応させ、更に、不活性溶媒下、酸化剤と反応させることにより達成される。

使用される溶剤としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類があげられる。

15 使用される酸化剤としては、例えば、過酸化水素、m-クロロ過安息香酸、オキソソチノンのような過酸化物があげられる。

反応温度は、通常 0°C 乃至 100°C であり、好適には室温である。

反応時間は、通常 6 分間乃至 24 時間である。

20 反応終了後、本反応の目的化合物 (X) は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を濃縮し、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶剤を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等により、精製することもできる。

25

(第 A a 9 工程)

本工程は、化合物 (X) のシリル保護基を脱保護し、一級アルコールである化合物 (XI) を製造する工程である。本工程は、化合物 (X) を、不活性溶媒下、酸触媒と反応させることにより達成される。

使用される溶剤としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；アセトニトリルのようなニトリル類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類があげられる。

5 使用される酸触媒としては、例えば、塩酸、フッ化水素酸のような無機酸；p-トルエンスルホン酸のような有機酸があげられる。

反応温度は、通常20°C乃至50°Cであり、好適には室温である。

反応時間は、通常6分間乃至2時間であり、好適には15分間である。

10 反応終了後、本反応の目的化合物(XI)は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を濃縮し、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶剤を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等により、精製することもできる。

15

(第A a 1 0 工程)

本工程は、化合物(XI)の6位水酸基が変換された化合物(XII)を製造する工程であり、R^{5a}がオキソ基を有していてもよいC₁—C₆アルコキシ基、オキソ基を有していてもよいC₂—C₆アルケニルオキシ基又はオキソ基を有していてもよいC₂—C₆アルキニルオキシ基である場合は1)の方法で、特にメトキシ基の場合には2)の方法で達成され、R^{5a}がハロゲン原子の場合は3)の方法で達成される。

25 1) R^{5a}がオキソ基を有していてもよいC₁—C₆アルコキシ基、オキソ基を有していてもよいC₂—C₆アルケニルオキシ基又はオキソ基を有していてもよいC₂—C₆アルキニルオキシ基である場合

本工程は、不活性溶剤中、塩基又は酸化銀(II)(AgO)の存在下、化合物(XI)をアルキル化剤等と反応させることによって達成される。

使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度以上溶解す

るものであれば特に限定ではなく、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロインのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドのようなアミド類をあげることができるが、好適には、エーテル類である。

10 使用される塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類；水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、ピコリン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、2,6-ジ(t-ブチル)-4-メチルピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類をあげることができる。好適には、有機塩基類であり、更に好適には、DBN又はDBUである。

使用されるアルキル化剤等としては、式： $R^{5a'}Z$ （式中、 $R^{5a'}$ はハロゲン原子を除くほか前記 R^{5a} と同意義を示し、Zはヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、パラトルエンスルホニルオキシ基又はメタンスルホニルオキシ基である。）をあげることができる。

25 反応温度は、通常0°C乃至100°Cで行われるが、好適には、0°C乃至30°Cである。

反応時間は、通常10分間乃至24時間であり、好適には、1乃至18時間である。

2) R^{5a} が、メトキシ基である場合

本工程は、不活性溶剤中、塩基存在下、化合物 (XI) をトリメチルオキソニウムテトラフルオロボレートと反応させることによって達成される。

使用される溶剤としては、例えば、エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランのようなエーテル類；メチレンクロリド、クルルホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドのようなアミド類をあげることができるが、好適には、メチレンクロリドである。

使用される塩基としては、好適には、2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジンをあげることができる。

反応温度は、通常-50°C乃至100°Cで行われるが、好適には、0°C乃至30°Cである。

反応時間は、通常1乃至24時間であり、好適には、2乃至5時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物 (XII) は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を中和した後、濃縮し、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

20

3) R^{5a} がハロゲン原子の場合3-1) R^{5a} が、フッ素原子である場合

本工程は、不活性溶剤中、化合物 (XI) をフッ素化剤と反応させることによって達成される。

25 使用される溶剤としては、例えば、メチレンクロリド、フルオロトリクロロメタンのようなハロゲン化炭化水素類；エーテル、1,2-ジメトキシエタンのようなエーテル類をあげることができるが、好適には、メチレンクロリドである。

使用されるフッ素化剤としては、例えば、ジエチルアミノサルファートリフ

ルオリド(DAST)をあげることができる。

反応温度は、通常-78°C乃至25°Cで行われるが、好適には、0°C乃至25°Cである。

反応時間は、通常1乃至18時間であるが、好適には、1乃至5時間である

5

3-2) R^{5a}が、塩素原子又は臭素原子である場合

本工程は、不活性溶剤中、化合物(XI)に三塩化リン、三臭化リン、三塩化ホスホリル、三臭化ホスホリル、塩化チオニル又は臭化チオニルを反応させることによって達成される。

10 使用される溶剤としては、好適には、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類である。

反応温度は、通常-50°C乃至50°Cで行われるが、好適には、-10°C乃至30°Cである。

反応時間は、通常1乃至18時間であるが、好適には、1乃至5時間である

15

3-3) R^{5a}が、ヨウ素原子である場合

本工程は、不活性溶剤中、化合物(XI)にヨウ素及びトリフェニルホスフィンを反応させることによって達成される。

20 使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度以上溶解するものであれば特に限定はなく、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロインのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；メタノール、エタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドのようなアミド類をあげることができるが、好適には、エーテル類である。

反応温度は、通常-50°C乃至100°Cで行われるが、好適には、0°C乃至3

0 °Cである。

反応時間は、通常1乃至18時間であるが、好適には、1乃至5時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物(XII)は常法に従って、反応混合物から5採取される。例えば、反応混合物を中和した後、濃縮し、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等により、精製することもできる。

10

(第Aa11工程)

本工程は、化合物(XII)の1位水酸基の保護基を脱保護し、化合物(XIII)を製造する工程であり、不活性溶媒中、酸触媒と反応させることにより達成される。

15 用いられる溶剤としては、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類があげられる。

用いられる酸触媒としては、48%フッ化水素酸水溶液があげられる。

20 反応温度は、通常0 °C乃至100 °Cであり、好適には室温である。

反応時間は、通常6分間乃至24時間であり、好適には16時間である。

(第Aa12工程)

本工程は、トリクロロアセトイミデート体(XIVa)を製造する工程であり、25化合物(XIII)の1位水酸基に、不活性溶剤中、塩基存在下、トリクロロアセトニトリルを作用させることにより達成される。

使用される溶剤は、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランのようなエーテル類；酢酸エチルのようなエステル類；アセトニトリルのよう

なニトリル類が挙げられるが、好適には、ハロゲン化炭化水素類（メチレンクロリド）である。

使用される塩基としては、例えば、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセン（DBU）などの有機塩基；又はナトリウムヒドリド、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの無機塩基があげられ、好適には、DBU又は炭酸セシウムである。

反応温度は、通常-25°C乃至50°Cであり、好適には、0°C乃至25°Cである。

反応時間は、通常10分間乃至24時間であり、好適には、30分間乃至2時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物（XIVa）は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を中和した後、濃縮し、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶剤を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

15

（1-2）b法

本方法は、R⁵が保護された水酸基である化合物（I）の製造に用いる中間体（XVII）の製法である

20

（第A b 1工程）

本工程は、所望により化合物（VIII）の6位水酸基が選択的に保護された化合物（XV）を製造する工程である。

R³、R⁴及びR^{5b}に不飽和結合が存在する場合は、還元反応を用いないで除去することのできるアリル基又はアリルオキシカルボニル基を使用する。R³、R⁴及びR^{5b}に不飽和結合が存在しない場合は、直ちに保護化反応を行ってよい。

本反応は、不活性溶剤中、塩基存在下、保護化剤を反応させることによって達成される。

使用される溶剤としては、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩

化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランのようなエーテル類；酢酸エチルのようなエステル類があげられるが、好適には、メチレンクロリドである。

使用される塩基としては、例えば、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリンのような有機塩基類があげられるが、好適には、ピリジンである。

使用される保護化剤としては、脱保護処理を行うことによって6位水酸基が収率良く回復できるものであればよく、例えば、tert-ブトキシカルボニルクロリドのようなアルキルオキシカルボニルハライド、ベンジルオキシカルボニルクロリドのようなアラルキルオキシカルボニルハライド、アリルオキシカルボニルクロリドのようなアルケニルオキシカルボニルハライドがあげられるが、R³、R⁴及びR^{5b}に不饱和結合が存在しない場合は、好適には、ベンジルオキシカルボニルクロリドであり、R³、R⁴及びR^{5b}に不饱和結合が存在する場合は、好適には、アリルオキシカルボニルクロリドである。

反応温度は、通常-50°C乃至50°Cであり、好適には、-10°C乃至30°Cである。

反応時間は、通常10分間乃至24時間であり、好適には、30分間乃至5時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物(XV)は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を中和した後、濃縮し、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶剤を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等により、精製することもできる。

25

(第A b 2工程)

本工程は、化合物(XV)をホスファイトに変換し、更に酸化することにより、化合物(XVI)を製造する工程であり、第A a 8工程と同様の条件で反応させることにより達成される。

(第 A b 3 工程)

本工程は、化合物 (XVI) の 1 位水酸基の保護基を脱保護し、化合物 (XVII) を製造する工程であり、第 A a 1 1 工程と同様の条件で反応させることにより達成される。

5

(第 A b 4 工程)

本工程は、トリクロロアセトイミデート体 (XVIII) を製造する工程であり、第 A a 1 2 工程と同様の条件で反応させることにより達成される。

10

(2) B 法

(2-1) a 法

本方法は、W が NH 基である化合物 (I) の製造に用いる中間体 (XXVII) の製法である。

15

(第 B a 1 工程)

本工程は、化合物 (XIX) の 3 位水酸基がアルキル化又はアシル化された化合物 (XX) を製造する工程であり、第 A a 1 工程と同様の条件で反応させることによって達成される。

20

(第 B a 2 工程)

本工程は、化合物 (XX) の 2 位を脱保護し、化合物 (XXI) を製造する工程である。

本工程は、不活性溶剤中、アルカリ条件下、化合物 (XIX) の 2 位トリフルオロアセトアミドを脱保護する工程である。

25 使用される溶剤としては、例えば、メタノール、エタノールのようなアルコール類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフランのようなエーテル類；アセトニトリルのようなニトリル類があげられるが、好適にはアルコール類（エタノール）である。

使用されるアルカリとしては、例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属炭酸水素類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような水酸化アルカリ金属；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドのようなアルカリ金属アルコキシドがあげられるが、好適には、水酸化アルカリ金属である。

反応温度は、通常 0 °C 乃至 100 °C であるが、好適には、25 °C 乃至 還流温度である。

反応時間は、通常 30 分間乃至 24 時間であり、好適には、1 乃至 16 時間である。

10

(第 B a 3 工程)

本工程は、化合物 (XXI) のアミノ基をカルボン酸、その酸ハライド又はその酸無水物とアミド化させることにより、化合物 (XXII) を製造する工程である。

15

カルボン酸との縮合反応に用いられる縮合剤としては、例えば、DCC、WSC などのカルボジイミドがあげられる。

20

酸ハライドとのアミド生成反応に用いられる塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類；ピリジン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基があげられる。

25

縮合反応に用いられる溶剤としては、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジン、ヘキサメチルホスホトリアミドのようなアミド類；水及びそれらの混合

溶媒があげられる。

縮合反応の場合の反応時間は、通常0°C乃至100°Cである。

縮合反応の場合の反応温度は、通常6分間乃至24時間である。

5 (第B a 4工程)

本工程は、化合物(XXII)の4位及び6位の水酸基に架けたイソプロピリデンを脱保護して、化合物(XXIII)を製造する工程であり、第A a 6工程と同様の条件で反応させることによって達成される。

10 (第B a 5工程)

本工程は、化合物(XXIII)のジオールの一級水酸基をシリル基で保護し、化合物(XXIV)を製造する工程であり、第A a 7工程と同様の条件で反応させることによって達成される。

15 (第B a 6工程)

本工程は、化合物(XXIV)のアリル基の二重結合をエノールエーテル型に移し、化合物(XXV)を製造する工程であり、第A a 4工程と同様の条件で反応させることによって達成される。

20 (第B a 7工程)

本工程は、化合物(XXV)の二級水酸基をアリルオキシカルボニル基で保護し、化合物(XXVI)を製造する工程である。本工程は、化合物(XXV)を、不活性溶媒下、塩基存在下、カルボネート化剤と反応させ、更にアルコール類と反応させることにより達成される。

25 使用される溶剤としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類があげらる。

使用される塩基としては、例えば、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ト

リエチルアミンのような有機塩基類があげられる。

使用されるカルボネート化剤としては、トリホスゲンがあげられる。

使用されるアルコール類としては、アリルアルコールがあげられる。

反応温度は、通常-20°C乃至50°Cであり、好適には0°Cである。

5 反応時間は、カルボネート化剤を加えた後アルコール類を加える前までが、通常10分間乃至1時間であり、好適には10分間であり、アルコール類を加えた後が、通常10分間乃至1時間であり、好適には1時間である。

10 反応終了後、本反応の目的化合物(XXVI)は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を濃縮し、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶剤を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等により、精製することもできる。

15 (第B a 8工程)

本工程は、化合物(XXVI)の1位水酸基の保護基を脱保護し、化合物(XXVII)を製造する工程であり、第A a 11工程と同様の条件で反応させることによって達成される。

20 (2-2) b法

本方法は、Wが酸素原子である化合物(I)の製造に用いる中間体(XXXIII)の製法である。

(第B b 1工程)

25 本工程は、化合物(XXVIII)のシリル保護基を脱保護し、更にアノマー位のエノールエーテルを同時に脱保護することにより、一级アルコールである化合物(XXIX)を製造する工程である。本工程は、第A a 9工程の反応条件をより厳しくし、例えば反応時間を長くすることにより達成される。

反応時間は、通常4時間乃至24時間であり、好適には10時間乃至16時

間である。

反応終了後、本反応の目的化合物(XXIX)は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を濃縮し、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶剤を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグ

5 ネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等により、精製することもできる。

(2-3) c 法

10 本方法は、Wが酸素原子であり、Qが $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ で表される基である化合物(I)の製造に用いる中間体(XXXIX)の製法である。

(第 B c 1 工程)

本工程は、化合物(XXX)のアリル二重結合を酸化切断しアルデヒドとした後、還元することにより、化合物(XXXI)を製造する工程である。本工程は、化合物(XXX)を、不活性溶媒下、酸化剤と反応させ、更に、不活性溶媒下、還元剤と反応させることにより達成される。

20 使用される溶剤としては、酸化においては、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類と水との混合溶媒があげられ、還元においては、例えば、メタノール、エタノールのようなアルコール類があげられる。

使用される酸化剤としては、例えば、四酸化オスミウムと過ヨウ素酸ナトリウムの組み合わせがあげられる。

25 使用される還元剤としては、例えば、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウムなどの金属水素化物類があげられ、好適には水素化ホウ素ナトリウムである。

反応温度は、通常0°C乃至50°Cであり、好適には室温である。

反応時間は、通常6分間乃至24時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物(XXXI)は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を濃縮し、酢酸エチルのような水と混和しな

い有機溶剤を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等により、精製することもできる。

5

(第 B c 2 工程)

本工程は、化合物 (XXXI) をホスファイトに変換し、更に酸化することにより、化合物 (XXXII) を製造する工程であり、第 A a 8 工程と同様の条件で反応させることにより達成される。

10

(第 B c 3 工程)

本工程は、化合物 (XXXII) の 4 位及び 6 位の水酸基に架けたイソプロピリデンを脱保護して、化合物 (XXXIII) を製造する工程であり、第 A a 6 工程と同様の条件で反応させることにより達成される。

15

(2-4) d 法

本方法は、W が酸素原子であり、2 位及び 3 位の水酸基を同じ保護基で保護した化合物 (XXXV) の製法である。

20

(第 B d 1 工程)

本工程は、公知化合物 (XXXIV) の 2 個の水酸基をアルキル化又はアシル化して化合物 (XXXV) を得る工程であり、第 A a 1 工程と類似の条件で反応させることにより達成される。

25

(2-5) e 法

本方法は、W が酸素原子であり、Q が $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ で表される基である化合物 (I) の製造に用いる中間体 (XXXVIII) の製法である。

(第 B e 1 工程)

本工程は、化合物(XXXI)の1級水酸基を臭素原子に変換し、化合物(XXXVI)を製造する工程であり、不活性溶媒中、四臭化炭素-トリフェニルホスフィンと反応させることにより達成することができる。

使用される溶剤としては、例えば、メチレンクロリド、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフランなどのエーテル類；ベンゼンなどの芳香族炭化水素等があげられる。

反応温度は、通常0°C乃至溶媒の還流加熱温度であり、好適には室温である。

反応時間は、通常6分間乃至16時間であり、好適には1時間乃至3時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物(XXXVI)は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を中和した後、濃縮し、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶剤を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

得られた化合物(XXXVI)は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等により、精製することもできる。

(第Be2工程)

本工程は、化合物(XXXVI)の臭素原子をトリアリルホスファイトと反応させ、ジアリルホスフェート(XXXVII)を製造する工程であり、通常無溶媒下で行う。

反応温度は、通常150°C乃至200°Cである。

(第Be3工程)

本工程は、化合物(XXXVII)の4位及び6位の水酸基の保護基を脱保護することにより、ジオール(XXXVIII)を製造する工程であり、不活性溶媒中、酸と反応させることにより達成される。

使用される溶剤としては、例えば、メタノール、エタノールなどのアルコール類；酢酸水溶液（例えば、80%酢酸水溶液）等があげられる。

使用される酸としては、例えば、酢酸、p-トルエンスルホン酸のような有機酸；塩化水素のような無機酸があげられる。

反応温度は、通常50°C乃至80°Cである。

反応時間は、通常1時間乃至6時間である。

5

(2-6) f 法

本方法は、Wが酸素原子であり、Qが-CH₂CH₂O-で表される基である化合物(I)の製造に用いる中間体(XLIII)の製法である。

10 (第B f 1工程)

本工程は、化合物(XXXIX)の2位及び3位の水酸基をアルキル化又はアシル化して化合物(XL)を得る工程であり、第A a 5工程と類似の条件で反応させることにより達成される。

15 (第B f 2工程)

本工程は、化合物(XL)のアリル二重結合を酸化切断しアルデヒドとした後、還元することにより、化合物(XLI)を製造する工程であり、第B c 1工程と同様の条件で反応させることにより達成される。

20 (第B f 3工程)

本工程は、化合物(XLI)をホスファイトに変換し、更に酸化することにより、化合物(XLII)を製造する工程であり、第A a 8工程と同様の条件で反応させることにより達成される。

25 (第B f 4工程)

本工程は、化合物(XLII)の4位及び6位の水酸基にかけたイソプロピリデンを脱保護して、化合物(XLIII)を製造する工程であり、第A a 6工程と同様の条件で反応させることにより達成される。

(2-7) g 法

本方法は、Wが酸素原子であり、Qが $-CH_2O-$ で表される基である化合物(I)の製造に用いる中間体(XLIX)の製法である。

5 (第 B g 1 工程)

本工程は、公知化合物(XLIV)の4つのベンジル基を除去し、更に4位及び6位の水酸基にイソプロピリデンを架けることにより化合物(XLV)を得る工程であり、ベンジル基の除去工程は通常の水添反応により達成され、イソプロピリデンを架ける工程は第A a 3 工程と同様の条件で反応させることにより達成される。

(第 B g 2 工程)

本工程は、(a)化合物(XLV)の2個の水酸基をアルキル化又はアシル化し、(b)更にフラン環を酸化的に開裂させ、(c)更に生成したカルボキシル基をエステル化することにより化合物(LV)を得る工程である。

(a)アルキル化又はアシル化の工程は、第B d 1 工程と同様の条件で反応させることにより達成される。

20 (b)フラン環開裂の工程は、不活性溶媒中、フラン化合物を過ヨウ素酸ナトリウムと反応させることにより達成される。

使用される溶剤としては、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルなどのニトリル類；水；及び、これらの混合溶媒が挙げられ、好適には四塩化炭素、アセトニトリル及び水の混合溶媒である。

反応温度は、通常0°C乃至100°Cであり、好適には40°C乃至80°Cである。

反応時間は、通常2時間乃至20時間であり、好適には10時間乃至15時間である。

(c) エステル化の工程は、常法により達成することができる。すなわち、例えばメチルエステル化の場合は、不活性溶媒中、カルボン酸化合物にジアゾメタン又はトリメチルシリルジアゾメタンを反応させることにより達成される。

5 使用される溶剤としては、エーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル類が挙げられる。

反応温度は、通常 0 °C 乃至室温である。

(第 B g 3 工程)

10 本工程は、化合物 (XLVI) のエステル基を還元することにより化合物 (XLVII) を得る工程である。本工程は、不活性溶媒下、還元剤と反応させることにより達成される。

15 使用される溶剤としては、例えば、メタノール、エタノールのようなアルコール類；及び、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランのようなエーテル類があげられる。

使用される還元剤としては、例えば、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウムなどの金属水素化物類があげられ、好適には水素化リチウムアルミニウムである。

反応温度は、通常 0 °C 乃至 50 °C であり、好適には室温である。

20 反応時間は、通常 6 分間乃至 24 時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物 (XLVII) は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を濃縮し、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶剤を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

25 得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等により、精製することもできる。

(第 B g 4 工程)

本工程は、化合物 (XLVII) をホスファイトに変換し、更に酸化することに

より、化合物(XLVIII)を製造する工程であり、第Aa8工程と同様の条件で反応させることにより達成される。

(第Bg5工程)

5 本工程は、化合物(XLVIII)の4位及び6位の水酸基に架けたイソプロピリデンを脱保護して、化合物(XLIX)を製造する工程であり、第Aa6工程と同様の条件で反応させることにより達成される。

(2-8) h法

10 本方法は、Wが酸素原子であり、Qが $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{O}-$ で表される基である化合物(I)の製造に用いる中間体(LII)の製法である。

(第Bh1工程)

15 本工程は、化合物(XXX)のアリル二重結合を酸化切断しアルデヒドとした後、還元することにより、化合物(L)を製造する工程であり、第Bc1工程と同様の条件で反応させることにより達成される。

(第Bh2工程)

20 本工程は、化合物(L)をホスファイトに変換し、更に酸化することにより、化合物(LI)を製造する工程であり、第Aa8工程と同様の条件で反応させることにより達成される。

(第Bh3工程)

25 本工程は、化合物(LI)の4位及び6位の水酸基に架けたイソプロピリデンを脱保護して、化合物(LII)を製造する工程であり、第Aa6工程と同様の条件で反応させることにより達成される。

(2-9) i法

本方法は、Wが酸素原子であり、Qが $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ で表される基で

ある化合物 (I) の製造に用いる中間体 (LVI) の製法である。

(第 B i 1 工程)

本工程は、化合物 (LIII) のアリル二重結合を酸化切断しアルデヒドとした
5 後、還元することにより、化合物 (LIV) を製造する工程であり、第 B c 1 工
程と同様の条件で反応させることにより達成される。

(第 B i 2 工程)

本工程は、化合物 (LIV) をホスファイトに変換し、更に酸化することによ
10 り、化合物 (LV) を製造する工程であり、第 A a 8 工程と同様の条件で反応さ
せることにより達成される。

(第 B i 3 工程)

本工程は、化合物 (LV) の二級水酸基をアシル基で保護し、化合物 (LVI)
15 を製造する工程であり、第 B a 1 (b) 工程と同様の条件で反応させ、更に 4
, 6 位イソプロピリデン基を酸性条件下第 A a 6 工程と同様の条件で脱保護す
ることにより達成される。

(2-10) j 法

20 本方法は、W が酸素原子である化合物 (I) の製造に用いる中間体 (LXX) の
製法である。

(第 B j 1 工程)

本工程は、化合物 (LXIV) の 2 位の水酸基をアルキル化又はアシル化して化
25 合物 (LXV) を得る工程であり、第 A a 1 工程と同様の条件で反応させること
により達成される。

(第 B j 2 工程)

本工程は、化合物 (LXV) の 4 位及び 6 位の水酸基にかけたイソプロピリデ

ンを脱保護して、化合物（LXVI）を製造する工程であり、第A a 6工程と同様の条件で反応させることにより達成される。

（第B j 3工程）

5 本工程は、化合物（LXVI）のアリル基の二重結合をエノールエーテル型に移し、化合物（LXVII）を製造する工程であり、第A a 4工程と同様の条件で反応させることにより達成される。

（第B j 4工程）

10 本工程は、化合物（LXVII）のジオールの一級水酸基をシリル基で保護し、化合物（LXVIII）を製造する工程であり、第A a 7工程と同様の条件で反応させることにより達成される。

（第B j 5工程）

15 本工程は、化合物（LXVIII）の二級水酸基をアリルオキシカルボニル基で保護し、化合物（LXIX）を製造する工程であり、第B a 7工程と同様の条件で反応させることにより達成される。

（第B j 6工程）

20 本工程は、化合物（LXIX）の1位水酸基の保護基を脱保護し、化合物（LXX）を製造する工程であり、第A a 11工程と同様の条件で反応させることにより達成される。

（2-11）k法

25 本方法は、WがNH基である化合物（I）の製造に用いる中間体（LXXIV）の製法である。

（第B k 1工程）

本工程は、化合物（LXXI）のアリル二重結合を酸化切断しアルデヒドとした

後、還元し、更に2位を脱保護することにより、化合物(LXXII)を製造する工程であり、第Bc1工程及び第Ba2工程と同様の条件で反応させることにより達成される。

5 (第Bk2工程)

本工程は、化合物(LXXII)をホスファイトに変換し、酸化し、更にアミノ基をアミド化することにより、化合物(LXXIII)を製造する工程であり、第Aa8工程及び第Ba3工程と同様の条件で反応させることにより達成される。

10 (第Bk3工程)

本工程は、化合物(LXXIII)の4位及び6位の水酸基に架けたイソプロピリデンを脱保護して、化合物(LXXIV)を製造する工程であり、第Aa6工程と同様の条件で反応させることにより達成される。

15 (3) C法

(3-1) a法

本方法は、Qが酸素原子である本発明化合物(Ia)の製法である。

(第Ca1工程)

20 本工程は、化合物(XXVII)、(XXIX)又は(LXX)を、前記化合物(XIV)とグリコシル化反応させ、化合物(LVII)を製造する工程である。本工程は、不活性溶媒中、触媒存在下で行われる。

使用される溶剤としては、例えば、メチレンクロリド、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類があげられる。

25 使用される触媒としては、四塩化スズ、トリフルオロボロン/エーテラート、塩化アルミニウム、塩化第二鉄、トリメチルシリルトリフレート、銀トリフラーート等のルイス酸；モレキュラーシーブス4Aがあげられる。

反応温度は、通常-50°C乃至40°Cである。

反応時間は、通常1時間乃至24時間であり、好適には4時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物 (LVII) は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を中和した後、濃縮し、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶剤を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

5 得られた化合物 (LVII) は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等により、精製することもできる。

(第 C a 2 工程)

本工程は、化合物 (LVII) をホスファイトに変換し、更に酸化することにより、化合物 (LXIII) を製造する工程であり、第 A a 8 工程と同様の条件で反応させることにより達成される。

(第 C a 3 工程)

本工程は、化合物 (LVIII) の保護基 (R¹、R²、R³ 及び R⁴ に二重結合がある場合は、当該保護基は、好適にはアリル基又はアリルオキシカルボニル基である。) を脱保護することにより本発明化合物 (Ia) を製造する工程であり、文献（例えば、T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*）に記載の方法に従って、又は、以下の方法を用いて達成される。また、化合物 (LXVI) に数種類の保護基が存在する場合は、保護基に応じた方法を組み合わせて順次行うことができる。

1) 保護基がアラルキル基であり、R¹、R²、R³ 及び R⁴ に二重結合のない場合は、不活性溶剤中、触媒存在下、水素雰囲気下の加水素分解によって脱保護することができる。

25 使用される溶剤としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エーテルなどのエーテル類；酢酸エチルのようなエステル類；メタノール、エタノールのようなアルコール類；亜酸、酢酸のような有機酸類があげられるが、好適には、エタノールである。

使用される触媒としては、例えば、パラジウム／カーボン、水酸化パラジウ

ム、水酸化パラジウム／カーボン、パラジウムブラックがあげられるが、好適には、水酸化パラジウム／カーボンである。

反応温度は、通常0℃乃至50℃であり、好適には、15℃乃至25℃である。

5 反応時間は、通常1乃至48時間であり、好適には、3乃至24時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物(Ia)は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物より触媒類を濾別し、得られた濾液を濃縮することによって得られる。

10 得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等により、精製することもできる。

2)保護基がフェニル基であり、R¹、R²、R³及びR⁴に二重結合のない場合は、不活性溶剤中、触媒存在下、接触還元することにより、脱保護することができる。

使用される溶剤としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エーテルなどのエーテル類；酢酸エチルのようなエステル類；メタノール、エタノールのようなアルコール類；亜酸、酢酸のような有機酸類があげられるが、好適には、テトラヒドロフランである。

20 使用される触媒は、好適には、酸化白金である。

反応温度は、通常0℃乃至50℃であり、好適には、15℃乃至25℃である。

反応時間は、通常1乃至48時間であり、好適には、1乃至24時間である。

25 反応終了後、本反応の目的化合物(Ia)は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物より触媒類を濾別し、得られた濾液を濃縮することによって得られる。

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、セルロースクロマトグラフィー等により、精製することもできる。

3) 保護基がアリル基又はアリルオキシカルボニル基である場合は、不活性溶剤中、パラジウム触媒下、ギ酸-トリエチルアミン混合物で、酢酸-トリエチルアミン又はロジウム触媒下 95%エタノール水中還流することにより、化合物 5 (LVIII) のアリル基又はアリルオキシカルボニル基を脱保護することができる。

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、セルロースクロマトグラフィー等により、精製することもできる。

10 (3-2) b 法

本方法は、Q が酸素原子であり R⁵ が水酸基である本発明化合物 (Ib) の製法である。

(第 C b 1 工程)

15 本工程は、化合物 (XXVII)、(XXIX) 又は (LXX) を、前記化合物 (XVIII) とグリコシル化反応させ、化合物 (LIX) を製造する工程であり、第 C a 1 工程と同様の条件で反応させることにより達成される。

(第 C b 2 工程)

20 本工程は、化合物 (LIX) をホスファイトに変換し、更に酸化することにより、化合物 (LX) を製造する工程であり、第 A a 8 工程と同様の条件で反応させることにより達成される。

(第 C b 3 工程)

25 本工程は、化合物 (LX) の保護基を脱保護することにより本発明化合物 (Ib) を製造する工程であり、第 C a 3 工程と同様の条件で反応させることにより達成される。

(3-3) c 法

本方法は、本発明化合物 (I) の製法である。

(第 C c 1 工程)

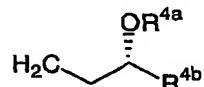
本工程は、化合物 (XXXIII)、(XXXVIII)、(XLIII)、(XLIX)、(LII)、(LVI) 又は (LXXIV) を、前記化合物 (XIV) とグリコシル化反応させ、化合物 (LXI) を製造する工程であり、第 C a 1 工程と同様の条件で反応させることにより達成される。

(第 C c 2 工程)

本工程は、化合物 (LXI) の保護基を脱保護することにより本発明化合物 (I) を製造する工程であり、第 C a 3 工程と同様の条件で反応させることにより達成される。

(3-4) d 法

本方法は、化合物 (LXI) のうち R⁴ が式



(式中、R^{4a} 及び R^{4b} は前記と同意義を示す。) で表される基であるとき、基 R^{4a} を脱離させ、更にその他の保護基を脱保護することにより、本発明化合物 (Ic) を製造する工程である。

20

(第 C d 1 工程)

本工程は、化合物 (LXI) を保護基 R^{4a} を脱保護し、化合物 (LXIII) を製造する工程であり、化合物 (LXI) を不活性溶媒中、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン (DDQ) と反応させることにより達成される。

使用される溶剤としては、例えば、塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素があげられる。

反応温度は、通常室温乃至 50 °C である。

反応時間は、通常5分間乃至24時間である。

反応終了後、本発明の目的化合物(LXIII)は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を不活性溶媒で希釈し、アルカリ水溶液及び水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することにより得られる。

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等により、精製することもできる。

(第C d 2工程)

10 本工程は、化合物(LXIII)の保護基を脱保護することにより本発明化合物(Ic)を製造する工程であり、第C a 3工程と同様の条件で反応させることにより達成される。

(3-4)e法

15 本方法は、R⁵が水酸基である本発明化合物(Id)の製法である。

(第C e 1工程)

本工程は、化合物(LXXV)の保護基を脱保護することによりR⁶が水酸基である本発明化合物(Id)を製造する工程であり、第C a 3工程と同様の条件で20 反応させることにより達成される。

(3-5)f法

本方法は、Qが酸素原子である本発明化合物の製造中間体である化合物(LXXVIII)の製法である。

25

(第C f 1工程)

本工程は、化合物(LXXVI)を、化合物(XIV)とグリコシル化反応させ、化合物(LXXVII)を製造する工程であり、第C a 1工程と同様の条件で反応させることにより達成される。

(第C f 2工程)

本工程は、化合物 (LXXVIII) の1位水酸基の保護基を脱保護し、化合物 (LXXVIII) を製造する工程であり、第A a 1 1工程と同様の条件で反応させる
5 ことにより達成される。

本発明の化合物 (1) の投与形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口投与又は注射剤若しくは坐剤等により非経口投与を挙げることができる。これらの製剤は、賦型剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定剤、矯味矯臭剤等の添加剤を用いて、周知の方法で製造される。
10

その使用量は、症状、年齢等により異なるが、1日0.01乃至10mg/kg体重を、通常成人に対して、1日1回又は数回に分けて投与することができる。

15 以下、実施例、参考例及び試験例をあげて、本発明を、さらに詳細に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

〔参考例1〕

1, 2 : 5, 6-ジ- α -イソプロピリデン-3-オ-[(R)-3-メトキシデシル]- α -D-グルコフラノース (第A a 1工程)
20

1, 2 : 5, 6-ジ- α -イソプロピリデン- α -D-グルコフラノース (14.80 g, 56.857 mmol) 及び (R)-3-メトキシデシル α -トルエンスルホネート (16.50 g, 48.175 mmol) をジメチルホルムアミド (DMF, 60 mL) に溶かし、この溶液に水素化ナトリウム (55%分散油, 3.72 g, 85.286 mmol) を氷冷下加えた。0°Cで15分間攪拌した後、室温で一夜攪拌した。反応終了後、反応液に氷冷下メタノールを加え、水素化ナトリウムを分解し、酢酸エチルで希釈した。この溶液を水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶液: シクロヘキサン/酢酸エチル = 15/1、更に 2/1) で精製することに
25

より、油状の標記化合物(15.20 g, 収率 98%)を得た。

IR ν_{max} (film) 2987, 2932, 2960 cm^{-1} .

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (3H, t, $J=6.6$ Hz), 1.28 (10H, bs), 1.37 (3H, s), 1.35 (3H, s), 1.43-1.52 (8H, m, containing two 3H, s, at 1.43 and 1.50 ppm), 1.68-1.74 (2H, m), 3.30 (1H, m), 3.32 (3H, s), 3.57 (1H, m), 3.73 (1H, m), 3.86 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 3.99 (1H, m), 4.08 (1H, m), 4.12 (1H, dd, $J=2.9, 7.3$ Hz), 4.30 (1H, dd, $J=5.9, 13.9$ Hz), 4.55 (1H, d, $J=3.7$ Hz), 5.87 (1H, d, $J=3.7$ Hz).

FABMS (positive-ion) m/z : 431 [M+H] $^+$.

10 HRFABMS; Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{43}\text{O}_7$: 431.3009. Found: 431.3018.

[参考例 2]

アリル 4, 6-0-イソプロピリデン-3-0-[(R)-3-メトキシデシル]- α , β -D-グルコピラノシド(第Aa2工程及び第Aa3工程)

15 参考例1で得られた1, 2:5, '6-ジ-0-イソプロピリデン-3-0-[(R)-3-メトキシデシル]- α -D-グルコフラノース(5.79 g, 13.446 mmol)を2%の塩酸を含むアリルアルコール(80mL)に溶解し、30分間還流した。反応溶液を減圧濃縮し、DMF(12 mL)及び2,2-ジメトキシプロパン(15 mL)に溶解した。この溶液にp-トルエンスルホン酸(200 mg)を加え、室温で16時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒:シクロヘキサン/酢酸エチル=3/1)で精製することにより、油状の標記化合物のアノマー混合物(4.12 g, 収率 71%)を得た。

25 α -アノマーの物理恒数:

IR ν_{max} (film) 3461 (br), 2994, 2929, 2874, 2859 cm^{-1} .

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (3H, t, $J=6.6$ Hz), 1.28 (10H, bs), 1.41 (3H, s), 1.42-1.48 (2H, m), 1.49 (3H, s), 1.72-1.76 (2H, m), 3.04 (1H, d, $J=6.6$ Hz, OH), 3.33 (3H, s), 3.38 (1H, m), 3.47-3.93 (8H, m), 4.05 (1H,

m), 4.21 (1H, m), 4.93 (1H, d, J=3.7 Hz), 5.22-5.35 (2H, m), 5.95 (1H, m).

FABMS (positive-ion) m/z; 431 [M+H]⁺, 453 [M+Na]⁺.

HRFABMS; Calcd. for C₂₃H₄₃O₇: 431.3009. Found: 431.2985.

5

[参考例 3]

(E) - 1 - プロペニル 4, 6 - O - イソプロピリデン - 3 - O - [(R) - 3 - メトキシデシル] - α , β - D - グルコピラノシド (第 A a 4 工程)

参考例 2 で得られたアリル 4, 6 - O - イソプロピリデン - 3 - O - [(R) - 3 - メトキシデシル] - α , β - D - グルコピラノシド (4.10 g, 9.522 mmol) をテトラヒドロフラン (THF, 100 mL) に溶かし、この溶液に水素で活性化した Ir[C₆H₁₂(MePh₂P)₂]PF₆ (50 mg) を加え、室温で 6 時間攪拌した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物のアノマー混合物を分離した。すなわち α -アノマー (1.24 g, 収率 30%, Rf=0.511) 及び β -アノマー (2.49 g, 収率 61%, Rf=0.413) を得た。

α -アノマーの物理恒数:

IR ν_{max} (film) 3441 (br), 2928, 2859, 1679 cm⁻¹.

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.28 (10H, bs), 1.40-1.60 (11H, m, containing two 3H, s, at 1.41 and 1.49 ppm, and 3H, dd, J=1.5 and 6.6 Hz, at 1.56 ppm), 1.72-1.77 (2H, m), 1.85 (1H, br, OH), 3.26 (1H, m), 3.33 (3H, s), 3.39 (1H, m), 3.51-3.95 (7H, m), 5.08 (1H, d, J=3.7 Hz), 5.20 (1H, m), 6.15 (1H, J=1.9, 12.1 Hz).

FABMS (positive-ion) m/z; 431 [M+H]⁺, 453 [M+Na]⁺.

HRFABMS; Calcd. for C₂₃H₄₃O₇: 431.3009. Found: 431.3012.

[参考例 4]

(E) - 1 - プロペニル 4, 6 - O - イソプロピリデン - 3 - O - [(R) - 3 - メトキシデシル] - 2 - O - [(Z) - 11 - オクタデセノイル] -

α -D-グルコピラノシド(第A a 5工程)

参考例3で得られた(E)-1-プロペニル 4, 6-O-イソプロピリデン-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]- α -D-グルコピラノシド(1.70 g, 3.948 mmol)を塩化メチレン(25 mL)に溶かし、この溶液に(Z)-11-オクタデセノイン酸(1.67 g, 5.922 mmol)、ジメチルアミノピリジン(DMAP, 727 mg, 5.946 mmol)及びWSCl 塩酸塩(1.14 g, 5.946 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:シクロヘキサン/酢酸エチル=9/1)で精製することにより、標記化合物(1.81 g, 収率 66%)を得た。

IR ν_{max} (film) 2927, 2856, 1743, 1680 (w) cm^{-1} .
 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (6H, t, $J=6.6$ Hz), 1.27 (28H, bs), 1.41 (3H, s), 1.42-1.46 (2H, m), 1.49 (3H, s), 1.53 (3H, dd, $J=1.5, 6.6$ Hz), 1.59-1.69 (6H, m), 1.99-2.03 (4H, m), 2.33-2.37 (2H, m), 3.30 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.60-3.86 (7H, m), 4.77 (1H, m), 5.16-5.18 (2H, m, containing 1H, d, $J=3.7$ Hz, at 5.17 ppm), 5.33-5.36 (2H, m), 6.07 (1H, dd, $J=1.5, 12.5$ Hz).

FABMS (positive-ion) m/z : 637, 695 [M+H] $^+$, 717 [M+Na] $^+$.

HRFABMS; Calcd. for $\text{C}_{41}\text{H}_{74}\text{O}_8\text{Na}$: 717.5282. Found: 717.5275.

20 [参考例5]

(E)-1-プロペニル 3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-O-[(Z)-11-オクタデセノイル]- α -D-グルコピラノシド(第A a 6工程)

参考例4で得られた(E)-1-プロペニル 4, 6-O-イソプロピリデン-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-O-[(Z)-11-オクタデセノイル]- α -D-グルコピラノシド(250 mg, 0.360 mmol)を80%酢酸水(10 mL)に溶かし、この溶液を60°Cで1.5時間攪拌した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:シクロヘキサン/酢酸エチル=2/1、その後1/1)で精製することにより標記化合

物(234 mg, 収率 99%)を得た。

IR ν_{max} (film) 3407 (br), 2927, 2856, 1741, 1680 (w) cm^{-1} .

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (6H, t, $J=6.6$ Hz), 1.27 (30H, bs), 1.41-1.49 (2H, m), 1.55 (3H, dd, $J=1.5, 6.6$ Hz), 1.57-1.77 (4H, m), 1.98-2.05 (4H, m), 2.32-2.41 (2H, m), 3.31 (1H, s), 3.35 (3H, m), 3.60 (1H, m), 3.65-3.74 (3H, m), 3.76-3.85 (2H, m), 3.87 (1H, d, $J=1.5$ Hz, OH), 4.97 (1H, m), 4.71 (1H, m, C2-H), 5.15 (1H, dd, $J=7.3, 12.5$ Hz), 5.21 (1H, d, $J=3.7$ Hz, anomeric H), 5.33-5.37 (2H, m), 5.33-5.36 (2H, m), 6.10 (1H, dd, $J=1.5, 12.5$ Hz).

10 FABMS (positive-ion) m/z : 655 [M+H] $^+$, 677 [M+Na] $^+$.

HRFABMS; Calcd. for $\text{C}_{38}\text{H}_{71}\text{O}_6$: 655.5149. Found: 655.5153.

[参考例 6]

(E) - 1 - プロペニル 6 - O - (t - ブチルジメチルシリル) - 3 - O - [(R) - 3 - メトキシデシル] - 2 - O - [(Z) - 11 - オクタデセノイル] - α - D - グルコピラノシド (第 A a 7 工程)

参考例 5 で得られた (E) - 1 - プロペニル 3 - O - [(R) - 3 - メトキシデシル] - 2 - O - [(Z) - 11 - オクタデセノイル] - α - D - グルコピラノシド (1.729 g, 2.640 mmol) を塩化メチレン (20 mL) に溶かし、この溶液に t - ブチルジメチルシリルクロリド (437 mg, 2.904 mmol) 及び DMAP (362 mg, 2.962 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: シクロヘキサン / 酢酸エチル = 4 / 1) で精製することにより標記化合物 (1.784 g, 収率 88%) を得た。

IR ν_{max} (film) 3510-3430, 2928, 2857, 1744, 1680 (w), 1464 cm^{-1} .

25 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.08 (6H, s), 0.88 (6H, t, $J=6.6$ Hz), 0.90 (9H, s), 1.27 (30H, bs), 1.43-1.50 (2H, m), 1.54 (3H, dd, $J=1.5, 6.6$ Hz), 1.59-1.65 (2H, m), 1.72-1.76 (2H, m), 1.99-2.05 (4H, m), 2.33-2.38 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.35 (1H, m), 3.56-3.93 (7H, m), 4.70 (1H, dd, $J=3.7, 9.5$ Hz), 5.14 (1H, m), 5.18 (1H, d, $J=3.7$ Hz, anomeric H), 5.33-5.36 (2H,

m), 6.12 (1H, dd, J=2.2, 12.5 Hz).

FABMS (positive-ion) m/z; 769 [M+H]⁺, 791 [M+Na]⁺.

[参考例 7]

5 (E) - 1 - プロペニル 6 - O - (t - プチルジメチルシリル) - 4 - O
- ジアリルホスホノ - 3 - O - [(R) - 3 - メトキシデシル] - 2 - O - [(
Z) - 11 - オクタデセノイル] - α - D - グルコピラノシド (第 A a 8 工程
)

参考例 6 で得られた (E) - 1 - プロペニル 6 - O - (t - プチルジメチ
10 ルシリル) - 3 - O - [(R) - 3 - メトキシデシル] - 2 - O - [(Z) - 1
1 - オクタデセノイル] - α - D - グルコピラノシド (1.784 g, 2.319 mmol)
及び 1H - テトラゾール (325 mg, 4.639 mmol) を塩化メチレン (30 mL) に溶か
し、この溶液にジアリル ジイソプロピルホスホルイミダイト (853 mg, 3.479
mmol) を加え、室温で 15 分間攪拌した。この反応液に THF (30 mL) を加え、更
15 に 30% 過酸化水素水 (1.20 mL) を加え、室温で 10 分間攪拌した。反応液を 10%
ハイポ水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得ら
れた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: シクロヘキサン
/ 酢酸エチル = 4 / 1) で精製することにより標記化合物 (2.100 g, 収率 97%)
を得た。

20 IR ν_{max} (film) 2928, 2857, 1745, 1680 (w), 1463 cm⁻¹.
400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.05 (6H, s), 0.88 (6H, t, J=6.6 Hz), 0.89 (9H,
s), 1.27 (28H, bs), 1.40-1.43 (2H, m), 1.53 (3H, dd, J=1.5, 7.3 Hz),
1.59-1.75 (6H, m), 1.99-2.02 (4H, m), 2.34-2.39 (2H, m), 3.24 (1H, m),
3.26 (3H, s), 3.73-3.93 (7H, m), 4.26 (1H, m), 4.55-4.58 (4H, m), 4.71
25 (1H, m), 5.13-5.38 (7H, m), 5.90-5.97 (2H, m), 6.12 (1H, dd, J=1.5, 12.5
Hz).

FABMS (positive-ion) m/z; 929 [M+H]⁺, 951 [M+Na]⁺.

[参考例 8]

(E) - 1 - プロペニル 4 - O - ジアリルホスホノ - 3 - O - [(R) - 3 - メトキシデシル] - 2 - O - [(Z) - 11 - オクタデセノイル] - α - D - グルコピラノシド (第 A a 9 工程)

参考例 7 で得られた (E) - 1 - プロペニル 6 - O - (t - プチルジメチルシリル) - 4 - O - ジアリルホスホノ - 3 - O - [(R) - 3 - メトキシデシル] - 2 - O - [(Z) - 11 - オクタデセノイル] - α - D - グルコピラノシド (2.100 g, 2.260 mmol) をアセトン (20 mL) 及び 5% 硫酸水 (2 mL) に溶かし、この溶液を室温下 5 時間攪拌し、半量まで濃縮した。濃縮物を酢酸エチルで希釈し、その溶液を水、飽和重曹水及び飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: シクロヘキサン / 酢酸エチル = 3 / 2) で精製することにより標記化合物 (1.670 g, 収率 91%) を得た。

IR ν_{max} (film) 3439, 2927, 2856, 1744, 1679 (w), 1461 cm^{-1} .

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (6H, t, $J=6.6$ Hz), 1.27 (28H, bs), 1.39-1.45 (4H, m), 1.54 (3H, dd, $J=1.5, 7.3$ Hz), 1.61-1.75 (4H, m), 1.99-2.03 (4H, m), 2.31-2.41 (2H, m), 3.23 (1H, m), 3.27 (3H, s), 3.65-3.96 (7H, m), 4.40 (1H, m), 4.57-4.66 (4H, m), 4.77 (1H, dd, $J=3.7, 9.5$ Hz), 5.16 (1H, m), 5.41 (1H, dd, $J=1.5, 3.7$ Hz), 5.26-5.38 (5H, m), 5.89-5.99 (2H, m), 6.11 (1H, dd, $J=1.5, 12.5$ Hz).

20 FABMS (positive-ion) m/z : 815 [M+H]⁺, 837 [M+Na]⁺.

HRFABMS; Calcd. for $\text{C}_{44}\text{H}_{80}\text{O}_{11}\text{P}$: 815.5438. Found: 815.5444.

[参考例 9]

(E) - 1 - プロペニル 4 - O - ジアリルホスホノ - 3 - O - [(R) - 3 - メトキシデシル] - 6 - O - メチル - 2 - O - [(Z) - 11 - オクタデセノイル] - α - D - グルコピラノシド (第 A a 10 工程)

参考例 8 で得られた (E) - 1 - プロペニル 4 - O - ジアリルホスホノ - 3 - O - [(R) - 3 - メトキシデシル] - 2 - O - [(Z) - 11 - オクタデセノイル] - α - D - グルコピラノシド (167 mg, 0.205 mmol) を塩化メチレン

(5 mL)に溶かし、この溶液に 2,6-ジ-*t*-ブチル-4-メチルピリジン(210 mg, 1.024 mmol)及びトリメチルオキソニウムテトラフルオロボレート(152 mg, 1.027 mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、その溶液を飽和重曹水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:シクロヘキサン/酢酸エチル=3/1)により精製することにより標記化合物(161 mg, 収率 95%)を得た。

IR ν_{max} (film) 2927, 2856, 1745, 1680 (w), 1460 cm^{-1} .

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (6H, t, $J=6.6$ Hz), 1.26 (30H, bs), 1.39-1.43 (2H, m), 1.54 (3H, dd, $J=1.5, 7.3$ Hz), 1.58-1.78 (4H, m), 1.99-2.04 (4H, m), 2.31-2.40 (2H, m), 3.24 (1H, m), 3.26 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.60-3.90 (6H, m), 4.39 (1H, m), 4.44-4.61 (4H, m), 4.78 (1H, m), 5.14-5.40 (8H, m), 5.90-5.98 (2H, m), 6.12 (1H, m).

FABMS (positive-ion) m/z : 829 [M+H] $^+$, 851 [M+Na] $^+$.

HRFABMS; Calcd. for $\text{C}_{45}\text{H}_{82}\text{O}_{11}\text{P}$: 829.5595. Found: 829.5551..

[参考例 10]

(E) - 1 - プロペニル 4 - O - ジアリルホスホノ - 3 - O - [(R) - 3 - メトキシデシル] - 6 - O - メチル - 2 - O - [(Z) - 11 - オクタデセノイル] - α - D - グルコピラノシド (第Aa5工程乃至第Aa1.0工程)

参考例3で得られた(E) - 1 - プロペニル 4, 6 - O - イソプロピリデン - 3 - O - [(R) - 3 - メトキシデシル] - β - D - グルコピラノシドを出発原料として、参考例4乃至9と同様に反応させることにより、標記化合物を6工程で52%の収率で得た。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (6H, t, $J=6.6$ Hz), 1.27 (30H, bs), 1.40-1.45 (2H, m), 1.51-1.72 (7H, m), 1.99-2.02 (4H, m), 2.31-2.35 (2H, m), 3.22 (1H, m), 3.26 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.49-3.77 (6H, m), 4.34 (1H, m), 4.55-4.60 (4H, m), 4.96-5.10 (2H, m), 5.24-5.40 (6H, m), 5.89-5.98 (2H, m), 6.17 (1H, dd, $J=1.5, 12.5$ Hz).

〔実施例 1〕

ホスホノ-3-0-デシル-2-デオキシ-6-0-[(R)-3-メトキシデシル]-6-0-メチル-2-0-[(Z)-11-オクタデセノイル]-4-0-ホスホノ- β -D-グルコピラノシル}-2-(3-オキソテトラデカノイルアミノ)- α -D-グルコピラノシド(化合物番号1番)

(1) (E)-1-プロペニル 4-0-ジアリルホスホノ-3-0-[(R)-3-メトキシデシル]-6-0-メチル-2-0-[(Z)-11-オクタデセノイル]- α , β -D-グルコピラノシド(第A a 5工程乃至第A a 10工程)

参考例3で得られた(E)-1-プロペニル 4, 6-0-イソプロピリデン-3-0-[(R)-3-メトキシデシル]- α -D-グルコピラノシド及びその β -アノマーの混合物(2:1)を出発原料として、参考例4乃至9と同様に反応させることにより、標記化合物を6工程で50%の収率で得た。

(2) 4-0-ジアリルホスホノ-3-0-[(R)-3-メトキシデシル]-6-0-メチル-2-0-[(Z)-11-オクタデセノイル]- α , β -D-グルコピラノシド(第A a 11工程)

(1) で得られた(E)-1-プロペニル 4-0-ジアリルホスホノ-3-0-[(R)-3-メトキシデシル]-6-0-メチル-2-0-[(Z)-11-オクタデセノイル]- α , β -D-グルコピラノシド(α -アノマーと β -アノマーの混合比=2:1, 1.290 g, 1.556 mmol)をアセトン-水(15 mL)に溶かし、この溶液にN-ブロムサクシンイミド(420mg, 2.360mmol)を加え、氷冷下、2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、その溶液を10%ハイポ水及び飽和重曹水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:シクロヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製することにより標記化合物(980 mg, 収率80%)を得た。

IR ν_{max} (film) 3327 (br), 2927, 2856, 1742, 1461 cm^{-1} .

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (6H, t, $J=6.6$ Hz), 1.27 (30H, bs), 1.41-1.46 (2H, m), 1.60-1.76 (4H, m), 1.99-2.03 (4H, m), 2.35-2.40 (2H, m), 3.23 (1H, m), 3.26 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.58-3.78 (5H, m), 3.86 (1H, t, $J=9.5$ Hz), 4.12 (1H, m), 4.27 (1H, m), 4.57-4.61 (4H, m), 4.76 (1H, m), 5.23-5.40 (6H, m), 5.90-6.00 (2H, m).

FABMS (positive-ion) m/z; 789 [M+H] $^+$, 811 [M+Na] $^+$.

HRFABMS; Calcd. for $\text{C}_{42}\text{H}_{78}\text{O}_{11}\text{P}$: 789.5282. Found: 789.5286.

10 (3) トリクロロアセトイミドイル 4-0-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-O-[(Z)-11-オクタデセノイル]- α -D-グルコピラノシド (第A a 1 2 工程)

15 (2) で得られた 4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-O-[(Z)-11-オクタデセノイル]- α , β -D-グルコピラノシド (368 mg, 0.466 mmol) 及び CCl_3CN (673 mg, 4.664 mmol) を塩化メチレン (7 mL) に溶かし、この溶液に炭酸セシウム (76 mg, 0.233 mmol) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: シクロヘキサン/酢酸エチル = 2/1) で精製することにより、標記化合物 (415 mg, 収率 95%) を得た。

20 IR ν_{max} (film) 3349 (w), 2927, 2856, 1750, 1675, 1465 cm^{-1} .

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (6H, t, $J=6.6$ Hz), 1.27 (30H, bs), 1.40-1.44 (2H, m), 1.65-1.80 (4H, m), 1.99-2.02 (4H, m), 2.23 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.24-3.28 (4H, m, containing 3H, s, at 3.27 ppm), 3.38 (3H, s), 3.64-3.80 (4H, m), 3.91 (1H, t, $J=9.5$ Hz), 4.03 (1H, m), 4.50 (1H, q, $J=9.5$ Hz), 4.57-4.61 (4H, m), 5.00 (1H, dd, $J=3.7, 10.3$ Hz), 5.25-5.40 (6H, m), 5.90-6.00 (2H, m), 6.50 (1H, d, $J=3.7$ Hz), 8.61 (1H, s).

FABMS (positive-ion) m/z; 771, 954 [^{35}Cl , M+Na] $^+$, 956 [M+Na] $^+$.

(4) アリル 3-O-デシル-2-デオキシ-4, 6-O-イソプロピ

リデン-2-トリフルオロアセトアミド- β -D-グルコピラノシド(第Ba
1工程)

アリル 2-デオキシ-4,6-O-イソプロピリデン-2-トリフルオロ
アセトアミド- β -D-グルコピラノシド(10.660 g, 30.000 mmol)をDMF(40
5 mL)に溶かし、この溶液にデシル メタンスルホネート(17.735 g, 75.000
mmol)及び水素化ナトリウム(55%分散油, 3.49 g, 80.000 mmol)を氷冷下加え
、30 分間攪拌した後、室温で一夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、
水水及び飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し
た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:シクロ
10 ヘキサン/酢酸エチル=3/1)で精製することにより、標記化合物(9.516 g,
収率 64%)を得た。

IR ν_{max} (KBr) 3318 (w), 2925, 2854, 1705, 1561 cm^{-1} .

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (3H, t, $J=6.6$ Hz), 1.25 (14H, bs), 1.41
15 (3H, s), 1.42-1.53 (5H, m, containing 3H, s, at 1.49 ppm), 3.29-3.41 (2H,
m), 3.47 (1H, m), 3.61 (1H, m), 3.74-3.80 (2H, m), 3.81-3.95 (2H, m), 4.05
(1H, m), 4.31 (1H, m), 4.92 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 5.19-5.28 (2H, m), 5.78-5.86
(1H, m), 6.43 (1H, d, $J=8.1$ Hz, NH).

FABMS (positive-ion) m/z : 496 [M+H]⁺.

20 (5) アリル 2-アミノ-3-O-デシル-2-デオキシ-4,6-O-
-イソプロピリデン- β -D-グルコピラノシド(第Ba 2工程)

(4)で得られたアリル 3-O-デシル-2-デオキシ-4,6-O-イ
ソプロピリデン-2-トリフルオロアセトアミド- β -D-グルコピラノシ
ド(1.76 g, 2.018 mmol)をエタノール(20mL)に溶かし、この溶液に 1 mol/L
25 水酸化カリウム(20mL)を加え、一夜還流し、更に室温で一夜攪拌した。反応液
を減圧下濃縮し、エーテルにて抽出し、エーテル層を水及び飽和食塩水で洗い
、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲ
ルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:シクロヘキサン/酢酸エチル=1:
4)で精製することにより標記化合物(870 mg, 収率 61%)を得た。

IR ν_{max} (film) 3395 (w), 2926, 2857 cm^{-1} .

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (3H, t, $J=6.6$ Hz), 1.26 (14H, bs), 1.41 (3H, s), 1.49 (3H, s), 1.50-1.59 (4H, m, containing NH_2), 2.83 (1H, dd, $J=7.3$, 9.5 Hz), 3.19-3.28 (2H, m), 3.56 (1H, m), 3.67 (1H, dd, $J=8.8$, 9.5 Hz), 3.77-3.92 (3H, m), 4.11 (1H, m), 4.32 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 4.35 (1H, m), 5.20-5.33 (2H, m), 5.92 (1H, m).

FABMS (positive-ion) m/z : 400 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

HRFABMS; Calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{NO}_5$: 400.3063. Found: 400.3056.

10 (6) アリル 3-0-デシル-2-デオキシ-4, 6-0-イソプロピリデン-2-(3-オキソテトラデカノイルアミノ)- β -D-グルコピラノシド (第B a 3 工程)

(5)で得られたアリル 2-アミノ-3-0-デシル-2-デオキシ-4, 6-0-イソプロピリデン- β -D-グルコピラノシド (974 mg, 2.437 mmol) 及び 3-オキソテトラデカン酸 (886 mg, 3.655 mmol) を塩化メチレン (5mL) に溶かし、この溶液に 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド (800 mg, 4.173 mmol) を加え、30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: シクロヘキサン/酢酸エチル = 3/1) で精製することにより標記化合物 (1.320 g, 収率 87%)を得た。

IR ν_{max} (KBr) 3265, 3097, 2921, 2851, 1724, 1716, 1648, 1565, 1447 cm^{-1} .
 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (6H, t, $J=6.6$ Hz), 1.26 (30H, bs), 1.40 (3H, s), 1.44-1.48 (5H, m, containing 3H, s, at 1.48 ppm), 2.52 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.29 (1H, m), 3.39 (2H, s), 3.43-3.59 (2H, m), 3.61 (1H, m), 3.68-3.80 (2H, m), 3.91 (1H, dd, $J=5.1$, 11.0 Hz), 4.05 (1H, m), 4.30 (1H, m), 4.79 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 5.14-5.26 (2H, m), 5.82 (1H, m), 7.11 (1H, d, $J=8.1$ Hz, NH).

FABMS (positive-ion) m/z : 624 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 646 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

HRFABMS; Calcd. for $C_{36}H_{66}NO_7$: 624.4839. Found: 624.4844.

(7) アリル 3-0-デシル-2-デオキシ-2-(3-オキソテトラデカノイルアミノ)- β -D-グルコピラノシド (第Ba4工程)

5 (6) で得られたアリル 3-0-デシル-2-デオキシ-4, 6-0-イソプロピリデン-2-(3-オキソテトラデカノイルアミノ)- β -D-グルコピラノシド (1.310 g, 2.100 mmol) を 80% 酢酸水 (100 mL) に溶かし、この溶液を 60°C で 1 時間攪拌し、反応液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル、次に 5% メタノール含有する酢酸エチル) で精製することにより標記化合物 (1.100 g, 収率 90%) を得た。

IR ν_{max} (KBr) 3270, 3094 (w), 2955, 2921, 2851, 1726, 1716, 1648, 1559 cm^{-1} .
 400 MHz 1H NMR ($CDCl_3$) δ 0.88 (6H, t, $J=6.6$ Hz), 1.26 (30H, bs), 1.50-1.60 (4H, m), 2.16 (1H, bs, OH), 2.50-2.54 (3H, m, containing OH), 3.40-3.41 (3H, m, containing 2H, s, at 3.40 ppm), 3.58-3.64 (5H, m), 3.81 (1H, dd, $J=4.4, 11.7$ Hz), 3.91 (1H, dd, $J=3.3, 11.7$ Hz), 4.06 (1H, dd, $J=5.9, 13.2$ Hz), 4.06 (1H, d, $J=5.5$ Hz), 4.73 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 5.15-5.27 (2H, m), 5.84 (1H, m), 7.22 (1H, d, $J=7.3$ Hz, NH).
 FABMS (positive-ion) m/z : 584 [M+H] $^+$, 606 [M+Na] $^+$.
 20 HRFABMS; Calcd. for $C_{33}H_{62}NO_7$: 584.4526. Found: 584.4537.

(8) アリル 6-0-(t-ブチルジメチルシリル)-3-0-デシル-2-デオキシ-2-(3-オキソテトラデカノイルアミノ)- β -D-グルコピラノシド (第Ba5工程)

25 (7) で得られたアリル 3-0-デシル-2-デオキシ-2-(3-オキソテトラデカノイルアミノ)- β -D-グルコピラノシド (1.030 g, 1.764 mmol) を塩化メチレン (25 mL) に溶かし、この溶液に t-ブチルジメチルシリルクロライド (293 mg, 1.940 mmol) 及びジメチルアミノピリジン (237 mg, 1.940 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液をそのままシリカゲルカラムク

ロマトグラフィー(溶出溶媒:シクロヘキサン/酢酸エチル=4:1)で精製することにより標記化合物(1.072 g, 収率 87%)を得た。

IR ν_{max} (KBr) 3516 (w), 3270, 3087 (w), 2956, 2922, 2852, 1715, 1647, 1556, 1467 cm^{-1} .

5 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.09 (6H, s), 0.88 (6H, m), 0.90 (9H, s), 1.26 (30H, bs), 1.50-1.58 (4H, m), 2.52 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.11 (1H, bs, OH), 3.36 (1H, m), 3.39 (2H, s), 2.52-2.62 (4H, m), 3.72 (1H, m), 3.84 (1H, m), 3.91 (1H, m), 4.04 (1H, m), 4.28 (1H, dd, $J=5.1, 13.2$ Hz), 4.71 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 5.13-5.25 (2H, m), 5.83 (1H, m), 7.09 (1H, d, $J=8.1$ Hz, NH).

10 FABMS (positive-ion) m/z : 698 [M+H] $^+$, 720 [M+Na] $^+$.

HRFABMS; Calcd. for $\text{C}_{39}\text{H}_{76}\text{NO}_7\text{Si}$: 698.5391. Found: 698.5383.

(9) (E)-1-プロペニル 6-O-(t-ブチルジメチルシリル)-3-O-デシル-2-デオキシ-2-(3-オキソテトラデカノイルアミノ)- β -D-グルコピラノシド(第Ba 6 工程)

(8)で得られたアリル 6-O-(t-ブチルジメチルシリル)-3-O-デシル-2-デオキシ-2-(3-オキソテトラデカノイルアミノ)- β -D-グルコピラノシド(315 mg, 0.451 mmol)を THF(10 mL)に溶かし、この溶液に水素で活性化した $\text{Ir}[\text{C}_6\text{H}_{12}(\text{MePh}_2\text{P})_2]\text{PF}_6$ (5 mg)を加え、窒素気流下、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、標記化合物を定量的に得た。

IR ν_{max} (KBr) 3509 (w), 3276 (w), 2956, 2922, 2852, 1714, 1642, 1556, 1466 cm^{-1} .

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.08 (3H, s), 0.10 (3H, s), 0.86-0.92 (15H, m, containing 9H, s, at 0.90 ppm), 1.26 (30H, bs), 1.50-1.58 (7H, m), 2.51 (2H, t, $J=7.7$ Hz), 3.19 (1H, bs, OH), 3.39 (2H, s), 3.43 (1H, m), 3.51-3.75 (5H, m), 3.84 (1H, m), 3.91 (1H, m), 4.94 (1H, d, $J=8.1$ Hz, anomeric H), 5.06 (1H, dd, $J=6.6, 12.5$ Hz), 6.15 (1H, dd, $J=1.5, 12.5$ Hz), 7.19 (1H, d, $J=8.1$ Hz, NH).

FABMS (positive-ion) m/z : 698 [M+H] $^+$, 720 [M+Na] $^+$.

HRFABMS; Calcd. for $C_{39}H_{76}NO_2Si$: 698.5391. Found: 698.5407.

(10) (E) - 1 - プロペニル 4 - O - (アリルオキシカルボニル) - 6 - O - (t - ブチルジメチルシリル) - 3 - O - デシル - 2 - デオキシ - 5 2 - (3 - オキソテトラデカノイルアミノ) - β - D - グルコピラノシド (第 Ba 7 工程)

(9) で得られた (E) - 1 - プロペニル 6 - O - (t - ブチルジメチルシリル) - 3 - O - デシル - 2 - デオキシ - 2 - (3 - オキソテトラデカノイルアミノ) - β - D - グルコピラノシド (840 mg, 1.203 mmol) をトルエン (10 mL) に溶かし、この溶液にピリジン (381 mg, 0.602 mmol) を加え、更に氷冷下 トリホスゲン (179 mg, 0.602 mmol) を加え、10 分間激しく攪拌した。反応液に更にアリルアルコール (700 mg, 12.05 mmol) を加え、氷冷下 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、重曹水及び飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: シクロヘキサン / 酢酸エチル = 7 / 1) で精製することにより蝶状の標記化合物 (704 mg, 収率 75%) を得た。

IR ν_{max} (KBr) 3269, 3088 (w), 2926, 2855, 1752, 1717, 1681 (w), 1647, 1558, 1464 cm^{-1} .

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.03 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.87 (15H, m), 20 1.22-1.26 (30H, bs), 1.40-1.44 (2H, m), 1.51 (3H, dd, J =1.5, 6.6 Hz), 1.52-1.58 (2H, m), 2.50 (2H, t, J =7.3 Hz), 3.38 (2H, s), 3.49-3.57 (4H, m), 3.68-3.78 (2H, m), 3.93 (1H, t, J =9.2 Hz), 4.62-4.73 (3H, m), 4.99 (1H, d, J =8.1 Hz, anomeric H), 5.08 (1H, m), 5.26-5.39 (2H, m), 5.92 (1H, m), 6.16 (1H, dd, J =1.5, 12.5 Hz), 7.22 (1H, d, J =7.3 Hz, NH).

25 FABMS (positive-ion) m/z : 804 [M+Na] $^+$.

HRFABMS; Calcd. for $C_{43}H_{78}NO_2SiNa$: 804.5422. Found: 804.5413.

(11) 4 - O - (アリルオキシカルボニル) - 3 - O - デシル - 2 - デオキシ - 2 - (3 - オキソテトラデカノイルアミノ) - α - D - グルコピラノ

シド（第B a 8工程）

(10) で得られた (E) - 1 - プロペニル - 4 - O - (アリルオキシカルボニル) - 6 - O - (t - プチルジメチルシリル) - 3 - O - デシル - 2 - デオキシ - 2 - (3 - オキソテトラデカノイルアミノ) - β - D - グルコピラノシド (630 mg, 0.805 mmol) を塩化メチレン - アセトニトリル混合溶媒 (1:2, 63 mL) に溶かし、この溶液に 48% フッ化水素酸水溶液 (14 mL) を加え、室温で 2 時間激しく攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、水及び重曹水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: シクロヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 2、次いで酢酸エチル / メタノール = 19 / 1) で精製することにより蝶状の標記化合物 (336 mg, 収率 66%) を得た。

IR ν_{max} (KBr) 3546, 3406, 3292, 3085, 2925, 2854, 1758, 1721, 1641, 1555 cm^{-1} .

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (6H, t, $J=6.6$ Hz), 1.26 (30H, bs), 1.40-1.49 (2H, m), 1.51-1.60 (2H, m), 2.45 (1H, m, OH), 2.52 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.42 (2H, s), 3.46 (1H, m, OH), 3.52-3.80 (5H, m), 4.00 (1H, m), 4.16 (1H, m), 4.66 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 4.80 (1H, t, $J=9.5$ Hz, anomeric H), 5.28-5.40 (3H, m), 5.94 (1H, m), 7.33 (1H, d, $J=8.8$ Hz, NH).

FABMS (positive-ion) m/z : 610, 628 [M+H]⁺, 650 [M+Na]⁺.

HRFABMS; Calcd. for $\text{C}_{34}\text{H}_{61}\text{NO}_9\text{Na}$: 650.4244. Found: 650.4254.

(12) 4 - O - (アリルオキシカルボニル) - 3 - O - デシル - 2 - デオキシ - 6 - O - {4 - O - ジアリルホスホノ - 3 - O - [(R) - 3 - メトキシデシル] - 6 - O - メチル - 2 - O - [(Z) - 11 - オクタデセノイル] - β - D - グルコピラノシリル} - 2 - (3 - オキソテトラデカノイルアミノ) - α - D - グルコピラノシド (第C a 1工程)

(3) で得られたトリクロロアセトイミドイル - 4 - O - ジアリルホスホノ - 3 - O - [(R) - 3 - メトキシデシル] - 6 - O - メチル - 2 - O - [(Z) - 11 - オクタデセノイル] - α - D - グルコピラノシド (164 mg, 0.175

mmol)及び(11)で得られた4-O-(アリルオキシカルボニル)-3-O-デシル-2-デオキシ-2-(3-オキソテトラデカノイルアミノ)- α -D-グルコピラノシド(100 mg, 0.159 mmol)を塩化メチレン(5 mL)に溶かし、この溶液にモレキュラーシーブス4 A(250 mg)を加え、窒素気流下で15分間5 搅拌し、更にトリフルオロメタンスルホン酸銀(AgOTf, 100 mg, 0.389 mmol)及びトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル(TMSOTf, 10 mg, 0.045 mmol)を加え、窒素雰囲気下、室温で16時間搅拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、重曹水及び飽和食塩水で洗净し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒10 : シクロヘキサン/酢酸エチル=1/2)で精製することによりガム状の標記化合物(135 mg, 収率61%)を得た。

IR ν_{max} (film) 3650-3200, 2927, 2855, 1752, 1650, 1546, 1465. cm^{-1} .
 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.86-0.89 (12H, m), 1.26 (60H, bs), 1.41-1.44 (4H, m), 1.55-1.74 (6H, m), 1.99-2.04 (4H, m), 2.31-2.35 (2H, m), 2.52 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.22 (1H, m), 3.26 (3H, s), 3.40 (5H, m), 3.49-3.79 (11H, m), 4.18 (1H, m), 4.25 (1H, m), 4.41 (1H, m), 4.52-4.67 (9H, m, containing OH), 4.93 (1H, m), 5.24-5.40 (8H, m), 5.89-5.98 (3H, m), 7.13 (1H, d, $J=9.5$ Hz, NH).
 FABMS (positive-ion) m/z : 1420 [M+Na] $^+$.
 20 HRFABMS; Calcd. for $\text{C}_{76}\text{H}_{136}\text{NO}_{19}\text{PNa}$: 1420.9342. Found: 1420.9341.

(13) ジアリルホスホノ-4-O-(アリルオキシカルボニル)-3-O-デシル-2-デオキシ-6-O-{4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-O-[(Z)-11-オクタデセノイル]- β -D-グルコピラノシル}-2-(3-オキソテトラデカノイルアミノ)- α -D-グルコピラノシド(第Ca2工程)

(12) で得られた4-O-(アリルオキシカルボニル)-3-O-デシル-2-デオキシ-6-O-{4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-O-[(Z)-11-オクタデ

セノイル] - β - D - グルコピラノシリル} - 2 - (3 - オキソテトラデカノイ
ルアミノ) - α - D - グルコピラノシド (167 mg, 0.119 mmol) を塩化メチレン
(6 mL) に溶かし、この溶液に硫酸ナトリウム (350 mg)、1 H - テトラゾール (121
mg, 1.727 mmol) 及びジアリル ジイソプロピルホスホルアミダイト (179 mg,
5 0.730 mmol) を加え、窒素気流下室温で 1 時間攪拌した。反応液をそのままシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: シクロヘキサン / 酢酸エチル = 2 /
3) で精製することにより油状のホスファイト (199 mg) を得た。このホスファ
イトを THF (7 mL) に溶解し、この溶液に 30% 過酸化水素水 (0.4 mL) を加え、氷
冷下 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、10% ハイポ水、飽和重曹
10 水及び食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得
られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: シクロヘキサン / 酢
酸エチル = 2 / 3) で精製することにより油状の標記化合物 (108 mg, 収率
58%) を得た。

IR ν_{max} (film) 3290, 3085 (w), 2926, 2855, 1755, 1723 (w), 1678, 1650, 1552
15 cm^{-1} .

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.86-0.89 (12H, m), 1.25 (60H, bs), 1.42-1.44
(4H, m), 1.55-1.74 (6H, m), 2.00-2.10 (4H, m), 2.33 (1H, m), 2.39 (1H,
m), 2.49 (2H, t, J =7.3 Hz), 3.20 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.39
(2H, s), 3.51-3.75 (10H, m), 3.95 (1H, m), 4.08 (1H, m), 4.26-4.34 (2H,
m), 4.40 (1H, d, J =7.3 Hz, anomeric H), 4.58-4.64 (10H, m), 4.93 (1H, m),
20 4.76 (1H, dd, J =9.5, 10.3 Hz), 4.90 (1H, dd, J =8.1, 9.5 Hz), 5.24-5.42
(12H, m), 5.69 (1H, m, anomeric H), 5.89-6.03 (5H, m), 7.40 (1H, d, J =8.8
Hz, NH).

FABMS (positive-ion) m/z ; 1379, 1580 [M+Na]⁺.
25 HRFABMS; Calcd. for $\text{C}_{82}\text{H}_{145}\text{NO}_{22}\text{PNa}$: 1580.9631. Found: 1580.9618.

(14) ホスホノ 3 - O - デシル - 2 - デオキシ - 6 - O - { (3 - O -
[(R) - 3 - メトキシデシル] - 6 - O - メチル - 2 - O - [(Z) - 1 1 -
オクタデセノイル] - 4 - O - ホスホノ - β - D - グルコピラノシリル} - 2 -

(3-オキソテトラデカノイルアミノ)- α -D-グルコピラノシド(第Ca
3工程)

(13)で得られたジアリルホスホノ-4-O-(アリルオキシカルボニル)-3-O-デシル-2-デオキシ-6-O-{4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-O-[(Z)-11-オクタデセノイル]- β -D-グルコピラノシル}-2-(3-オキソテトラデカノイルアミノ)- α -D-グルコピラノシド(95 mg, 0.061 mmol)を乾燥 THF(5 mL)に溶かし、この溶液にトリフェニルホスフィン(11 mg, 0.042 mmol)、トリエチルアミン(43 mg, 0.425 mmol)、ギ酸(36 mg, 0.782 mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(Pd(PPh₃)₄, 11 mg, 0.010 mmol)を加え、窒素中 55°Cで 20 時間攪拌した。反応液をろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣を DEAE-セルロース 5 g を詰めたカラム(溶出溶媒: クロロホルム-メタノール-水(2:3:1)の 0.05 mol/L 酢酸アンモニウム溶液)で精製することにより目的物の画分を得た。得られた画分を集め全体がクロロホルム-メタノール-水(1:1:1)の混合物となるようにクロロホルム及び 0.15 mol/L 塩酸水を加え(pH 2-3 に調整)、分液ロートで攪拌し、下層のクロロホルム層を集め、減圧濃縮することにより蝶状の標記化合物(67 mg, 収率 84%)を得た。

IR ν_{max} (KBr) 3537, 3301, 2955, 2923, 2852, 1722, 1655, 1544, 1467 cm⁻¹.
20 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃+CD₃OD, 4:1) δ 0.87-0.90 (12H, m), 1.26-1.28 (60H, m), 1.42-1.65 (8H, m), 1.71-1.76 (2H, m), 2.00-2.04 (4H, m), 2.30-2.43 (2H, m), 2.56 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.26-3.46 (9H, m, containing two 3H, s, at 3.30 (C₆-OMe) and 3.41 (side chain OMe) ppm), 3.48-4.22 (15H, m), 4.52 (1H, d, J=8.1 Hz, anomeric H), 4.88 (1H, t, J=8.8 Hz, O-C₂-H), 5.34-5.36 (2H, m), 5.50 (1H, m, anomeric H).

FABMS (negative-ion) m/z; 1312 [M-H]⁻.

HRFABMS; Calcd. for C₆₆H₁₂₄NO₂₀P₂: 1312.8192. Found: 1312.8104.

Anal. Calcd. for C₆₆H₁₂₆NO₂₀P₂·3H₂O (1368.7): C, 57.92; H, 9.65; N, 1.02; P, 4.53. Found: C, 57.86; H, 9.55; N, 1.22; P, 4.30.

[実施例 2]

ホスホノ 3-O-デシル-2-デオキシ-6-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-O-[(Z)-11-オクタデセニル]-4-O-ホスホノ- β -D-グルコピラノシル}-2-(3-Oキソテトラデカノイルアミノ)- α -D-グルコピラノシド(化合物番号 2 番)

(1) (E)-1-プロペニル 4, 6-O-イソプロピリデン-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-O-[(Z)-11-オクタデセニル]- α , β -D-グルコピラノシド(第A a 5 工程)

参考例 3 で得られた (E)-1-プロペニル 4, 6-O-イソプロピリデン-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]- α , β -D-グルコピラノシド(3.140 g, 7.293 mmol) 及び (Z)-11-オクタデセニル メタンスルホネート(3.040 g, 48.175 mmol) を DMF(20 mL) に溶かし、この溶液に水素化ナトリウム(55%分散油, 400 mg, 9.167 mmol) を氷冷下加えた。反応液を室温で 1 時間、更に 60°C で 1.5 時間攪拌した後、氷冷下メタノールを加え水素化ナトリウムを分解した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒: シクロヘキサン/酢酸エチル = 19/1、その後 9/1) で精製することにより油状の標記化合物(4.000 g、収率 81%)を得た。

IR ν_{max} (film) 2926, 2856, 1680 (w), 1661 (w), 1465 cm^{-1} .

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.86-0.89 (6H, m), 1.29 (30H, bs), 1.40-1.80 (17H, m, containing two 3H, s, at 1.42 and 1.49 ppm), 2.01-2.04 (4H, m), 3.19-3.93 (14H, m containing 3H, s, at 3.34 ppm), 4.53 (0.3H, d, J =7.4 Hz, anomeric H), 5.07 (0.7H, d, J =3.5 Hz, anomeric H), 5.11-5.22 (1H, m), 5.34-5.38 (2H, m), 6.14-6.23 (1H, m).

FABMS (positive-ion) m/z : 681 [M+H] $^+$, 703 [M+Na] $^+$.

HRFABMS; Calcd. for $\text{C}_{41}\text{H}_{76}\text{O}_7\text{Na}$: 703.5490. Found: 703.5527.

(2) (E) - 1 - プロペニル 3 - O - [(R) - 3 - メトキシデシル] - 2 - O - [(Z) - 11 - オクタデセニル] - α , β - D - グルコピラノシド (第 A a 6 工程)

(1) で得られた (E) - 1 - プロペニル 4, 6 - O - インプロピリデン - 3 - O - [(R) - 3 - メトキシデシル] - 2 - O - [(Z) - 11 - オクタデセニル] - α , β - D - グルコピラノシド (4.000 g, 5.873 mmol) を 80% 酢酸水 (10 mL) に溶かし、この溶液を 60 °C で 2.5 時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : シクロヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1、その後 2 / 3) で精製することにより油状の標記化合物 (2.310 g, 収率 61%) を得た。

IR ν_{max} (film) 3423 (br), 2926, 2856, 2525 (br), 1680 (w), 1464 cm^{-1} .
 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (6H, t, $J=6.6$ Hz), 1.27 (30H, bs), 1.45-1.61 (9H, m, containing two 3H, dd, $J=1.6$, 6.6 Hz at 1.56 ppm), 1.71-1.80 (2H, m), 1.99-2.08 (4H, m), 3.18 (1H, m), 3.23-3.92 (12H, m containing 3H, s, at 3.32 ppm), 4.10 (1H, m), 4.52 (0.3H, d, $J=7.0$ Hz; anomeric H), 5.11 (0.7H, d, $J=3.1$ Hz; anomeric H), 5.20 (1H, m), 5.34-5.36 (2H, m), 6.16-6.24 (1H, m).

FABMS (positive-ion) m/z : 641 [M+H] $^+$, 663 [M+Na] $^+$.

HRFABMS; Calcd. for $\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{O}_7\text{Na}$: 663.5176. Found: 663.5182.

(3) (E) - 1 - プロペニル 6 - O - (t - ブチルジメチルシリル) - 3 - O - [(R) - 3 - メトキシデシル] - 2 - O - [(Z) - 11 - オクタデセニル] - α , β - D - グルコピラノシド (第 A a 7 工程)

(2) で得られた (E) - 1 - プロペニル 3 - O - [(R) - 3 - メトキシデシル] - 2 - O - [(Z) - 11 - オクタデセニル] - α , β - D - グルコピラノシドを用い、参考例 6 と同様に反応させることにより油状の標記化合物 (収率 93%) を得た。

IR ν_{max} (film) 3432 (br), 2927, 2856, 1681 (w), 1661 (w), 1463 cm^{-1} .
 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.07 (6H, s), 0.86-0.92 (15H, m), 1.24-1.40 (30H,

m), 1.41-1.60 (9H, m), 1.75-1.79 (2H, m), 1.99-2.05 (4H, m), 3.13-4.03 (14H, m, containing 3H, s, at 3.31 ppm), 4.46 (0.4H, d, J=7.4 Hz, anomeric H), 5.08-5.21 (1.6H, m, containing 0.6H, anomeric H), 5.33-5.38 (2H, m), 6.18-6.23 (1H, m).

5 FABMS (positive-ion) m/z; 755 [M+H]⁺.

HRFABMS (on addition of NaI), Calcd. for C₄₄H₆₆O₇SiNa: 777.6040. Found: 777.6022.

10 (4) (E) - 1 - プロペニル 6 - O - (t - プチルジメチルシリル) - 4 - O - ジアリルホスホノ - 3 - O - [(R) - 3 - メトキシデシル] - 2 - O - [(Z) - 11 - オクタデセニル] - α , β - D - グルコピラノシド (第 A a 8 工程)

15 (3) で得られた (E) - 1 - プロペニル 6 - O - (t - プチルジメチルシリル) - 3 - O - [(R) - 3 - メトキシデシル] - 2 - O - [(Z) - 11 - オクタデセニル] - α , β - D - グルコピラノシドを用い、参考例 7 と同様に反応させることにより油状の標記化合物(収率 92%)を得た。

IR ν_{max} (film) 2928, 2856, 1681 (w), 1463 cm⁻¹.

20 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.05 (6H, s), 0.86-0.92 (15H, m), 1.24-1.28 (30H, bs), 1.43-1.50 (2H, m), 1.53-1.62 (7H, m), 1.78-1.81 (2H, m), 1.99-2.04 (4H, m), 3.18-4.20 (14H, m), 4.46 (0.4H, d, J=7.8 Hz, anomeric H), 4.54-4.58 (4H, m), 5.09-5.39 (8H, m), 5.90-5.98 (2H, m), 6.18-6.23 (1H, m).

FABMS (positive-ion) m/z; 915 [M+H]⁺, 937 [M+Na]⁺.

HRFABMS; Calcd. for C₅₀H₉₆O₁₀Si: 915.6510. Found: 915.6527.

25

(5) (E) - 1 - プロペニル 4 - O - ジアリルホスホノ - 3 - O - [(R) - 3 - メトキシデシル] - 2 - O - [(Z) - 11 - オクタデセニル] - α , β - D - グルコピラノシド (第 A a 9 工程)

(4) で得られた (E) - 1 - プロペニル 6 - O - (t - プチルジメチル

シリル) - 4 - O - ジアリルホスホノ - 3 - O - [(R) - 3 - メトキシデシル] - 2 - O - [(Z) - 11 - オクタデセニル] - α , β - D - グルコピラノシドを用い、参考例 8 と同様に反応させることにより油状の標記化合物(収率 100%)を得た。

5 IR ν_{max} (film) 3431 (br), 2927, 2856, 1680 (w), 1661 (w), 1462 cm^{-1} .
 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (6H, t, $J=6.8$ Hz), 1.26 (30H, bs), 1.40-1.44 (2H, m), 1.54-1.61 (7H, m), 1.73-1.78 (2H, m), 1.99-2.03 (4H, m), 3.20-3.39 (5H, m, containing 3H, s, at 3.29 ppm), 3.56-3.93 (8H, m), 4.31 (1H, m), 4.47 (0.4H, d, $J=7.8$ Hz, anomeric H), 4.55-4.58 (2H, m), 4.61-4.65 (2H, m), 5.08-5.21 (1.6H, m, containing 0.6H, d, $J=3.9$ Hz, at 5.13 ppm, anomeric H), 5.25-5.41 (6H, m), 5.90-5.98 (2H, m), 6.17-6.22 (1H, m).
 10 FABMS (positive-ion) m/z; 801 [M+H] $^+$, 823 [M+Na] $^+$.
 HRFABMS; Calcd. for $\text{C}_{44}\text{H}_{81}\text{O}_{10}\text{PNa}$: 823.5465. Found: 823.5477.

15 (6) (E) - 1 - プロペニル 4 - O - ジアリルホスホノ - 3 - O - [(R) - 3 - メトキシデシル] - 6 - O - メチル - 2 - O - [(Z) - 11 - オクタデセニル] - α , β - D - グルコピラノシド(第 A a 10 工程)
 (5) で得られた (E) - 1 - プロペニル 4 - O - ジアリルホスホノ - 3 - O - [(R) - 3 - メトキシデシル] - 2 - O - [(Z) - 11 - オクタデセニル] - α , β - D - グルコピラノシドを用い、実施例 1 (1) と同様に反応させることにより油状の標記化合物(収率 87%)を得た。

IR ν_{max} (film) 2926, 2856, 1681 (w), 1661 (w), 1459 cm^{-1} .
 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (6H, t, $J=6.6$ Hz), 1.26 (30H, bs), 1.40-1.46 (2H, m), 1.51-1.60 (7H, m), 1.74-1.80 (2H, m), 1.98-2.01 (4H, m), 3.19-3.91 (16H, m, containing two 3H, s, at 3.28 and 3.37 ppm), 4.42 (0.6H, q, $J=9.4$ Hz), 4.34 (0.4H, q, $J=9.4$ Hz), 4.45 (0.4H, d, $J=7.8$ Hz), 4.53-4.58 (4H, m), 5.06-5.38 (7.6H, m), 5.88-5.97 (2H, m), 6.16-6.22 (1H, m).
 FABMS (positive-ion) m/z; 815 [M+H] $^+$, 837 [M+Na] $^+$.
 HRFABMS; Calcd. for $\text{C}_{45}\text{H}_{83}\text{O}_{10}\text{PNa}$: 837.5621. Found: 837.5635.

(7) 4-0-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-O-[(Z)-11-オクタデセニル]- α , β -D-グルコピラノース (第A a 1 1工程)

5 (6) で得られた (E)-1-プロペニル 4-0-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-O-[(Z)-11-オクタデセニル]- α , β -D-グルコピラノシドを用い、実施例 1 (2) と同様に反応させることにより油状の標記化合物(収率 75%)を得た。

IR ν_{max} (film) 3354 (br), 2927, 2856, 1464 cm^{-1} .

10 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (6H, t, $J=6.6$ Hz), 1.26 (32H, bs), 1.40-1.45 (2H, m), 1.57-1.61 (2H, m), 1.75-1.81 (2H, m), 1.99-2.04 (4H, m), 3.09-3.40 (16H, m, containing two 3H, s, at 3.29 and 3.39 ppm), 3.54-3.88 (7H, m), 4.04-4.29 (3H, m), 4.54-4.65 (4H, m), 5.24-5.40 (6H, m), 5.91-5.99 (2H, m).

15 FABMS (positive-ion) m/z; 775 [M+H] $^+$, 797 [M+Na] $^+$.

HRFABMS; Calcd. for $\text{C}_{42}\text{H}_{79}\text{O}_{10}\text{PNa}$: 797.5309. Found: 797.5279.

(8) トリクロロアセトイミドイル 4-0-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-O-[(Z)-11-オクタデセニル]- α , β -D-グルコピラノース (第A a 1 2工程)

20 (7) で得られた 4-0-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-O-[(Z)-11-オクタデセニル]- α , β -D-グルコピラノースを用い、実施例 (3) と同様に反応させることにより油状の標記化合物(収率 100%)を得た。

25 IR ν_{max} (film) 3350-3000, 2927, 2856, 1733, 1674, 1465 cm^{-1} .

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (6H, t, $J=6.6$ Hz), 1.24-1.55 (34H, m), 1.77-1.80 (2H, m), 1.99-2.05 (4H, m), 3.25-4.00 (16H, m, containing two 3H, s, at 3.30 and 3.38 ppm), 4.37-4.48 (1H, m), 4.56-4.62 (4H, m), 5.24-5.41 (6H, m), 5.67 (0.5H, d, $J=7.4$ Hz, anomeric H), 5.90-6.00 (2H,

m), 6.50 (0.5H, d, J=3.2 Hz, anomeric H), 8.59 (0.5H, s), 8.66 (0.5H, s).
FABMS (positive-ion) m/z; 940 [M+Na]⁺.

(9) 4-O-(アリルオキシカルボニル)-3-O-デシル-2-デオキシ-6-O-{4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-O-[(Z)-11-オクタデセニル]- α -D-グルコピラノシル}-2-(3-Oキソテトラデカノイルアミノ)- α -D-グルコピラノース(α -アノマー)及び4-O-(アリルオキシカルボニル)-3-O-デシル-2-デオキシ-6-O-{4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-O-[(Z)-11-オクタデセニル]- β -D-グルコピラノシル}-2-(3-Oキソテトラデカノイルアミノ)- α -D-グルコピラノース(β -アノマー)(第C a 1工程)

(8) で得られたトリクロロアセトイミドイル 4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-O-[(Z)-11-オクタデセニル]- α , β -D-グルコピラノシドを用い、実施例1(12)と同様に反応させることにより、油状物として標記化合物の α -アノマー(66 mg, 収率 15%)及び β -アノマー(143 mg, 収率 32%)を得た。

α -アノマーの物理恒数:

IR ν_{max} (film) 3450-3300, 2926, 2854, 1751, 1723 (w), 1646, 1554, 1465 cm⁻¹.
400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.86-0.89 (12H, m), 1.26 (62H, bs), 1.40-1.45 (4H, m), 1.55-1.59 (4H, m), 1.70-1.80 (2H, m), 1.99-2.03 (4H, m), 2.52 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.20-3.91 (25H, m, containing two 3H, s, and 2H, s, at 3.28, 3.38 and 3.39, respectively), 4.13-4.24 (2H, m), 4.37 (1H, m, 0H), 4.52-4.63 (6H, m), 4.87 (1H, d, J=3.5 Hz, anomeric H), 5.13 (1H, t, J=3.1 Hz, changed to a doublet on addition of D₂O, anomeric H), 5.23-5.40 (8H, m), 5.88-5.98 (3H, m), 7.08 (1H, d, J=9.4 Hz, NH).
FABMS (positive-ion) m/z; 1406 [M+Na]⁺.

HRFABMS; Calcd. for C₇₆H₁₃₈NO₁₈PNa: 1406.9550. Found: 1406.9556.

β -アノマーの物理恒数：

IR ν_{max} (film) 3307 (w), 2926, 2855, 1754, 1722, 1645, 1555 cm^{-1} .

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (12H, t, $J=6.6$ Hz), 1.26 (62H, bs), 1.40-1.50 (4H, m), 1.50-1.60 (4H, m), 1.75-1.79 (2H, m), 1.99-2.02 (4H, m), 2.52 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 3.16-3.88 (25H, m, containing two 3H, s, and 2H, s, at 3.28, 3.38 and 3.40, respectively), 4.20 (1H, m), 4.31 (1H, m), 4.37 (1H, d, $J=7.0$ Hz, anomeric H), 4.54-4.64 (6H, m), 5.20 (1H, m, changed to a doublet, $J=3.1$ Hz, on addition of D_2O , anomeric H), 5.25-5.39 (8H, m), 5.89-5.98 (3H, m), 7.12 (1H, d, $J=9.3$ Hz, NH).

10 FABMS (positive-ion) m/z : 1406 [M+Na] $^+$.

HRFABMS; Calcd. for $\text{C}_{76}\text{H}_{138}\text{NO}_{18}\text{PNa}$: 1406.9550. Found: 1406.9575.

(10) ジアリルホスホノ-4-オ- (アリルオキシカルボニル) -3-
オ-デシル-2-デオキシ-6-オ-{4-オ-ジアリルホスホノ-3-オ-
[(R)-3-メトキシデシル]-6-オ-メチル-2-オ-[(Z)-11-
オクタデセニル]- β -D-グルコピラノシリル}-2-(3-オキソテトラデ
カノイルアミノ)- α -D-グルコピラノシド (第Ca2工程)

(9) 得られた4-オ- (アリルオキシカルボニル) -3-オ-デシル-
2-デオキシ-6-オ-{4-オ-ジアリルホスホノ-3-オ-[(R)-3-
メトキシデシル]-6-オ-メチル-2-オ-[(Z)-11-オクタデセ
ニル]- β -D-グルコピラノシリル}-2-(3-オキソテトラデカノイルア
ミノ)- α -D-グルコピラノースを用い、実施例1(13)と同様に反応さ
せることにより油状の標記化合物(収率58%)を得た。

IR ν_{max} (film) 3293, 3086 (w), 2926, 2856, 1757, 1721, 1678, 1650, 1552,
25 1464 cm^{-1} .

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.86-0.89 (12H, m), 1.25 (62H, bs), 1.40-1.49 (4H, m), 1.52-1.60 (4H, m), 1.74-1.79 (2H, m), 2.00-2.13 (4H, m), 2.48-2.54 (2H, m), 3.11 (1H, dd, $J=7.8, 8.6$ Hz), 3.23 (1H, m), 3.28 (3H, s), 3.31-3.38 (22H, m, containing 3H, s, 2H, s, and 1H, d, $J=7.4$ Hz

(anomeric H), at 3.37, 3.40, and 4.27 ppm, respectively], 4.54-4.65 (10H, m), 4.84 (1H, m), 5.23-5.42 (12H, m), 5.72 (1H, dd, J=3.1, 6.3 Hz, anomeric H), 5.87-6.01 (5H, m), 7.41 (1H, d, J=8.6 Hz, NH).

FABMS (positive-ion) m/z; 1366, 1406, 1566 [M+Na]⁺.

5 HRFABMS; Calcd. for C₈₂H₁₄₇NO₂₁P₂Na: 1566.9838. Found: 1566.9841.

(11) ホスホノ 3-O-デシル-2-デオキシ-6-O-{3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-O-[(Z)-11-オクタデセニル]-4-O-ホスホノ-β-D-グルコピラノシル}-2-(3-Oキソテトラデカノイルアミノ)-α-D-グルコピラノシド(第Ca3工程)

(10) で得られたジアリルホスホノ 4-O-(アリルオキシカルボニル)-3-O-デシル-2-デオキシ-6-O-{4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-O-[(Z)-11-オクタデセニル]-β-D-グルコピラノシル}-2-(3-Oキソテトラデカノイルアミノ)-α-D-グルコピラノシドを用い、実施例1(14)と同様に反応させることにより蝶状の標記化合物(収率60%)を得た。

IR ν_{max} (KBr) 3296 (w, br), 2924, 2853, 1717, 1649, 1546, 1466 cm^{-1} .
 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃+CD₃OD, 4:1) δ 0.86-0.90 (12H, m), 1.26-1.28 (62H, bs), 1.51-1.60 (8H, m), 1.81-1.85 (2H, m), 1.99-2.04 (4H, m), 2.54-2.58 (2H, m), 3.14 (1H, m), 3.28-4.11 (26H, m, containing two 3H, s, at 3.34 (C₆-OMe) and 3.40 (side chain OMe) ppm), 4.39 (1H, d, J=7.4 Hz, anomeric H), 5.34-5.39 (2H, m, olefinic H), 5.53 (1H, dd, J=3.1, 6.9 Hz, anomeric H).

25 FABMS (negative-ion) m/z; 1298 [M-H]⁻.

Anal. Calcd. for C₆₈H₁₂₇NO₁₉P₂ (1300.7): C, 60.95; H, 9.84; N, 1.08; P, 4.76.

Found: C, 60.78; H, 9.61; N, 1.32; P, 4.53.

ホスホノ 3-0-デシル-2-デオキシ-6-0-[(R)-3-メトキシデシル]-2-0-[(Z)-11-オクタデセノイル]-4-0-ホスホノ- β -D-グルコピラノシル}-2-(3-オキソテトラデカノイルアミノ)- α -D-グルコピラノシド(化合物番号3番)

5 (1) (E)-1-プロペニル 6-0-(アリルオキシカルボニル)-3-0-[(R)-3-メトキシデシル]-2-0-[(Z)-11-オクタデセノイル]- α , β -D-グルコピラノシド(第A b 1工程)

10 (E)-1-プロペニル 3-0-[(R)-3-メトキシデシル]-2-0-[(Z)-11-オクタデセノイル]- α , β -D-グルコピラノシド(1.49 g, 2.275 mmol)及びピリジン(5 g)を塩化メチレン(90 mL)に溶かし、この溶液にアリルクロロホルムート(5.00 g, 41.48mmol)を0 °Cで滴下し、30分間同温度で攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、重曹水及び食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒:シクロヘキサン/酢酸エチル=4/1)で精製することにより油状の標記化合物のアノマー混合物(1.52 g, 収率90%)を得た。混合物の一部をシリカゲル薄層クロマトグラフィーを用いて α -アノマー及び β -アノマーに分離することができた。

α -アノマー(R_f =0.353, cyclohexane:EtOAc=4:1) :

IR ν_{max} (film) 3500-3400, 2927, 2856, 1749, 1680 (w), 1660 (w) cm^{-1} .

20 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (6H, t, $J=6.6$ Hz), 1.28 (30H, bs), 1.40-1.48 (4H, m), 1.54 (3H, dd, $J=1.6$, 7.0 Hz), 1.57-1.65 (2H, m), 1.67-1.76 (2H, m), 1.98-2.03 (4H, m), 2.31-2.40 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.34 (1H, m), 3.55 (1H, m), 3.65-3.74 (3H, m), 3.83 (1H, m), 3.95 (1H, m), 4.40 (1H, d, $J=3.5$ Hz, anomeric H), 4.63 (1H, td, $J=1.2$, 5.0 Hz), 4.72 (1H, dd, $J=3.5$, 10.2 Hz), 5.15 (1H, m), 5.22 (1H, d, $J=3.9$ Hz), 5.25-5.39 (4H, m), 5.93 (1H, m), 6.11 (1H, dd, $J=1.6$, 12.1 Hz).

FABMS (positive-ion) m/z : 681, 739 [M+H] $^+$, 761 [M+Na] $^+$.

β -アノマー(R_f =0.265, cyclohexane:EtOAc=4:1) :

IR ν_{max} (film) 3500-3400, 2927, 2856, 1752, 1682 (w), 1662 (w) cm^{-1} .

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (6H, t, $J=6.6$ Hz), 1.27 (30H, bs), 1.40-1.48 (4H, m), 1.53 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.60-1.64 (2H, m), 1.68-1.72 (2H, m), 1.99-2.10 (4H, m), 2.31-2.34 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.31-3.39 (2H, m), 3.56-3.64 (3H, m), 3.80-3.85 (2H, m), 4.36 (1H, m), 4.50 (1H, d, $J=11.7$ Hz), 4.56 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 4.64 (1H, dd, $J=1.0, 5.7$ Hz), 4.98 (1H, t, $J=9.0$ Hz), 5.08 (1H, m), 5.27-5.39 (4H, m), 5.93 (1H, m), 6.18 (1H, d, $J=12.0$ Hz).

FABMS (positive-ion) m/z; 681, 761 [M+Na] $^+$.

10 (2) (E) - 1 - プロペニル 6 - O - (アリルオキシカルボニル) - 4 - O - ジアリルホスホノ - 3 - O - [(R) - 3 - メトキシデシル] - 2 - O - [(Z) - 11 - オクタデセノイル] - α , β - D - グルコピラノシド (第A b 2 工程)

15 (1) で得られた (E) - 1 - プロペニル 6 - O - (アリルオキシカルボニル) - 3 - O - [(R) - 3 - メトキシデシル] - 2 - O - [(Z) - 11 - オクタデセノイル] - α , β - D - グルコピラノシドを用い、参考例 7 と同様に反応させることにより油状の標記化合物のアノマー混合物(収率 95%)を得た。混合物の一部をシリカゲル薄層クロマトグラフィーを用いて α - アノマー及び β - アノマーに分離することができた。

20 α - アノマー ($R_f=0.395$, cyclohexane:EtOAc=3:1) :

IR ν_{max} (film) 2927, 2856, 1750, 1680 (w) cm^{-1} .

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (6H, t, $J=6.6$ Hz), 1.27 (30H, bs), 1.40-1.48 (2H, m), 1.54 (3H, d, $J=5.8$ Hz), 1.61-1.78 (4H, m), 1.99-2.04 (4H, m), 2.32-2.40 (2H, m), 3.25 (1H, m), 3.26 (3H, s), 3.77-3.94 (4H, m), 4.31-4.38 (2H, m), 4.46 (1H, dd, $J=2.0, 11.7$ Hz), 4.56-4.63 (6H, m), 4.76 (1H, dd, $J=3.9, 9.8$ Hz), 5.17 (1H, m), 5.20 (1H, d, $J=3.9$ Hz), 5.24-5.39 (8H, m), 5.89-5.98 (3H, m), 6.10 (1H, dd, $J=2.0, 12.7$ Hz).

FABMS (positive-ion) m/z; 899 [M+H] $^+$, 921 [M+Na] $^+$.

HRFABMS; Calcd. for $\text{C}_{48}\text{H}_{83}\text{O}_8\text{PNa}$: 921.5469. Found: 921.5450.

β -アノマー ($R_f=0.303$, cyclohexane:EtOAc=3:1) :

400 MHz 1H NMR ($CDCl_3$) δ 0.86-0.88 (6H, m), 1.26 (30H, bs), 1.40-1.48 (2H, m), 1.53 (3H, d, $J=8.8$ Hz), 1.60-1.76 (4H, m), 1.99-2.08 (4H, m), 2.32-2.39 (2H, m), 3.23 (1H, m), 3.26 (3H, m), 3.58 (1H, t, $J=8.8$ Hz), 5 3.66-3.80 (3H, m), 4.32-4.38 (2H, m), 4.53-4.59 (7H, m), 4.62 (1H, d, $J=5.9$ Hz), 5.01 (1H, t, $J=8.3$ Hz), 5.08 (1H, m), 5.25-5.39 (8H, m), 5.90-5.97 (3H, m), 6.16 (1H, dd, $J=2.0$, 12.7 Hz).

(3) 6-O- (アリルオキシカルボニル) -4-O-ジアリルホスホノ-3-O- [(R)-3-メトキシデシル] -2-O- [(Z)-11-オクタデセノイル] - α , β -D-グルコピラノシド (第A b 3工程)

(2) で得られた (E)-1-プロペニル 6-O- (アリルオキシカルボニル) -4-O-ジアリルホスホノ-3-O- [(R)-3-メトキシデシル] -2-O- [(Z)-11-オクタデセノイル] - α , β -D-グルコピラノシドを用い、実施例1 (2) と同様に反応させることにより油状の標記化合物(収率 81%)を得た。

IR ν_{max} (film) 3324, 2927, 2856, 1750, 1460 cm^{-1} .

400 MHz 1H NMR ($CDCl_3$) δ 0.88 (6H, t, $J=6.6$ Hz), 1.27 (30H, bs), 1.42-1.50 (2H, m), 1.58-1.77 (4H, m), 1.99-2.02 (4H, m), 2.36-2.40 (2H, m), 2.86 (1H, bs, OH), 3.25 (1H, m), 3.26 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 3.87 (1H, t, $J=9.2$ Hz), 4.20 (1H, m), 4.28-4.37 (3H, m), 4.51-4.64 (7H, m), 4.76 (1H, dd, $J=3.5$, 9.8 Hz), 5.24-5.39 (8H, m), 5.88-5.99 (3H, m).

FABMS (positive-ion) m/z : 859 [M+H] $^+$, 881 [M+Na] $^+$.

HRFABMS; Calcd. for $C_{45}H_{79}O_{13}PNa$: 881.5156. Found: 881.5153.

(4) トリクロロアセトイミドイル 6-O- (アリルオキシカルボニル) -4-O-ジアリルホスホノ-3-O- [(R)-3-メトキシデシル] -2-O- [(Z)-11-オクタデセノイル] - α , β -D-グルコピラノシド (第A b 4工程)

(3) で得られた 6-O-(アリルオキシカルボニル)-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-O-[(Z)-11-オクタデセノイル]- α , β -D-グルコピラノシドを用い、実施例1(3)と同様に反応させることにより油状の標記化合物(収率98%、7:3のアノマー混合物)を得た。

IR ν_{max} (film) 3348 (w), 2928, 2856, 1752, 1677, 1651 (w), 1460 cm^{-1} .
 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.86-0.90 (6H, m), 1.24-1.28 (30H, m), 1.41-1.45 (2H, m), 1.58-1.77 (4H, m), 1.99-2.04 (4H, m), 2.28-2.32 (2H, m), 3.24 (1H, m), 3.26 (3H, s), 3.67-4.15 (5H, m), 4.36-4.62 (8H, m), 4.99 (1H, dd, $J=3.5, 8.8$ Hz), 5.24-5.40 (8H, m), 5.83 (0.3H, d, $J=7.4$ Hz, anomeric H), 5.88-5.99 (3H, m), 6.49 (0.7H, d, $J=3.9$ Hz, anomeric H), 8.63 (0.7H, s), 8.65 (0.3H, s).

FABMS (positive-ion) m/z ; 1026, 1024 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺.

(5) 4-O-(アリルオキシカルボニル)-3-O-デシル-2-デオキシ-6-O-[(6-O-(アリルオキシカルボニル)-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-O-[(Z)-11-オクタデセノイル]- β -D-グルコピラノシル}-2-(3-Oキソテトラデカノイルアミノ)- α -D-グルコピラノース(第Ca1工程)

(4) で得られたトリクロロアセトイミドイル-6-O-(アリルオキシカルボニル)-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-O-[(Z)-11-オクタデセノイル]- α , β -D-グルコピラノシドを用い、実施例1(12)と同様に反応させることにより油状の標記化合物(収率54%)を得た。

IR ν_{max} (film) 3293, 3085 (w), 2924, 2854, 1752, 1729 (shoulder), 1707 (shoulder), 1635, 1557, 1466 cm^{-1} .
 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.86-0.89 (12H, m), 1.26 (60H, bs), 1.40-1.50 (4H, m), 1.52-1.75 (6H, m), 2.01-2.04 (4H, m), 2.33-2.35 (2H, m), 2.50-2.54 (2H, m), 3.25 (1H, m), 3.26 (3H, s), 3.39 (2H, s), 3.44-3.76

(11H, m), 4.11-4.65 (14H, m), 4.92 (1H, t, J=7.0 Hz), 5.18 (1H, s), 5.24-5.39 (10H, m), 5.90-6.00 (4H, m), 7.13 (1H, d, J=9.4 Hz, NH).
 FABMS (positive-ion) m/z; 1490 [M+Na]⁺.
 HRFABMS; Calcd. for C₇₉H₁₃₈NO₂₁PNa: 1490.9397. Found: 1490.9419.

5

(6) ジアリルホスホノ-4-O-(アリルオキシカルボニル)-3-O-デシル-2-デオキシ-6-O-{6-O-(アリルオキシカルボニル)-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-O-[(Z)-11-オクタデセノイル]-β-D-グルコピラノシル}-2-(3-Oキソテトラデカノイルアミノ)-α-D-グルコピラノシド(第C a 2 工程)

(5) で得られた4-O-(アリルオキシカルボニル)-3-O-デシル-2-デオキシ-6-O-{6-O-(アリルオキシカルボニル)-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-O-[(Z)-11-オクタデセノイル]-β-D-グルコピラノシル}-2-(3-Oキソテトラデカノイルアミノ)-α-D-グルコピラノースを用い、実施例1(13)と同様に反応させることにより油状の標記化合物(収率70%)を得た。

IR ν_{max} (film) 3289 (w), 3086 (w), 2926, 2856, 1754, 1679, 1650, 1552, 1462 cm⁻¹.

20 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.86-0.89 (12H, m), 1.25 (60H, bs), 1.40-1.46 (4H, m), 1.50-1.70 (6H, m), 1.99-2.03 (4H, m), 2.34 (1H, m), 2.40 (1H, m), 2.42-2.51 (2H, m), 3.22 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.39 (2H, s), 3.51-3.72 (10H, m), 3.92 (1H, m), 4.08 (1H, m), 4.25-4.35 (2H, m), 4.42 (1H, d, J=8.2 Hz, anomeric H), 4.57-4.65 (12H, m), 4.76 (1H, m), 4.90 (1H, m), 5.24-5.42 (14H, m), 5.70 (1H, m, anomeric H), 5.90-5.99 (6H, m), 7.38 (1H, d, J=8.2 Hz, NH).

FABMS (positive-ion) m/z; 1450, 1650 [M+Na]⁺.

HRFABMS; Calcd. for C₈₅H₁₄₇NO₂₄P₂Na: 1650.9686. Found: 1650.9692.

(7) ホスホノ 3-O-デシル-2-デオキシ-6-O-{3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-O-[(Z)-11-オクタデセノイル]-4-O-ホスホノ- β -D-グルコピラノシル}-2-(3-Oキソテトラデカノイルアミノ)- α -D-グルコピラノシド(第Ca3工程)

5 (6) で得られたジアリルホスホノ 4-O-(アリルオキシカルボニル)-3-O-デシル-2-デオキシ-6-O-(アリルオキシカルボニル)-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-O-[(Z)-11-オクタデセノイル]- β -D-グルコピラノシル}-2-(3-Oキソテトラデカノイルアミノ)- α -D-グルコピラノシドを用い、実施例1(14)と同様に反応させることにより蝶状の標記化合物(収率57%)を得た。

IR ν_{max} (KBr) 3299(br), 2955, 2924, 2853, 1722, 1650, 1545, 1467 cm^{-1} .
 400 MHz ^1H NMR ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$, 5:1) δ 0.87-0.90 (2H, m), 1.26 (60H, bs), 1.42-1.70 (8H, m), 1.70-1.76 (2H, m), 1.98-2.02 (4H, m), 2.35-2.40 (2H, m), 2.54-2.57 (2H, m), 3.26-4.11 (21H, m, containing 3H, s, and 2H, s, at 3.31 and 3.38 ppm, respectively), 4.24 (1H, m), 4.50 (1H, d, $J=7.4$ Hz, anomeric H), 4.86 (1H, m), 5.35-5.39 (2H, m), 5.49 (1H, m, anomeric H).
 FABMS (negative-ion) m/z : 1298 [M-H]⁻.
 Anal. Calcd. for $\text{C}_{65}\text{H}_{123}\text{NO}_{20}\text{P}_2\cdot 3\text{H}_2\text{O}$: C, 57.63; H, 9.60; N, 1.03; P, 4.57.
 20 Found: C, 57.59; H, 9.38; N, 1.29; P, 4.49.

[実施例4]

ホスホノ 3-O-デシル-2-デオキシ-6-O-{3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-O-[(Z)-11-オクタデセニル]-4-O-ホスホノ- β -D-グルコピラノシル}-2-(3-Oキソテトラデカノイルアミノ)- α -D-グルコピラノシド(化合物番号4番)

(1) (E)-1-プロペニル 6-O-(アリルオキシカルボニル)-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-O-[(Z)-11-オクタデセニル]- α , β -D-グルコピラノシド(第Ab1工程)

実施例 2 (3) で得られた (E) - 1 - プロペニル 6 - O - (t - プチルジメチルシリル) - 3 - O - [(R) - 3 - メトキシデシル] - 2 - O - [(Z) - 11 - オクタデセニル] - α , β - D - グルコピラノシド(アノマー 1:1 混合物)を用い、実施例 3 (1) と同様に反応させることにより油状の標記化合物(収率 64%)を得た。

IR ν_{max} (film) 3500-3400, 2927, 2856, 1752, 1681 (w), 1661 (w), 1458 cm^{-1} .
 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (6H, t, $J=6.6$ Hz), 1.24-1.38 (30H, m), 1.42-1.49 (4H, m), 1.54-1.62 (7H, m), 1.71-1.79 (2H, m), 1.99-2.05 (4H, m), 3.18 (1H, m), 3.27-3.82 (11H, m, containing 3H, s, at 3.31 ppm), 4.08 (1H, m), 4.30-4.50 (1.5H, m, containing 0.5H anomeric H), 4.62-4.64 (2H, m), 5.08-5.23 (1.5H, m, containing 0.5H, d, $J=3.5$ Hz, at 5.12 ppm, anomeric H), 5.25-5.39 (4H, m), 5.88-5.98 (1H, m), 6.13-6.24 (1H, m).
 FABMS (positive-ion) m/z ; 725 [M+H] $^+$, 747 [M+Na] $^+$.

(2) (E) - 1 - プロペニル 6 - O - (アリルオキシカルボニル) - 4 - O - ジアリルホスホノ - 3 - O - [(R) - 3 - メトキシデシル] - 2 - O - [(Z) - 11 - オクタデセニル] - α , β - D - グルコピラノシド(第 A b 2 工程)

(1) で得られた (E) - 1 - プロペニル 6 - O - (アリルオキシカルボニル) - 3 - O - [(R) - 3 - メトキシデシル] - 2 - O - [(Z) - 11 - オクタデセニル] - α , β - D - グルコピラノシド(アノマー 1:1 混合物)を用い、参考例 7 と同様に反応させることにより油状の標記化合物(収率 85%, アノマー 3:2 混合物)を得た。

IR ν_{max} (film) 2927, 2856, 1753, 1680 (w), 1660-1651 (w), 1460 cm^{-1} .
 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (6H, t, $J=6.6$ Hz), 1.26 (32H, bs), 1.40-1.45 (2H, m), 1.54-1.60 (5H, m, containing 3H, dd, $J=1.6$, 6.6 Hz, at 1.55 ppm), 1.75-1.80 (2H, m), 1.99-2.05 (4H, m), 3.24 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.31-3.38 (1H, m), 3.56-3.92 (7H, m), 4.21-4.52 (2.4H, m, containing 0.4H, d, $J=7.8$ Hz, at 4.47 ppm, anomeric H), 4.56-4.63 (6H, m), 5.09-5.20 (1.6H, m,

containing 0.6H, d, $J=3.9$ Hz, at 5.10 ppm, anomeric H), 5.23-5.39 (8H, m), 5.87-5.97 (3H, m), 6.16-6.20 (1H, m).

FABMS (positive-ion) m/z ; 461, 885 [M+H]⁺, 907 [M+Na]⁺.

HRFABMS; Calcd. for $C_{48}H_{85}O_{12}PNa$: 907.5677. Found: 907.5654.

5

(3) 6-O- (アリルオキシカルボニル) - 4-O-ジアリルホスホノ-3-O- [(R) - 3-メトキシデシル] - 2-O- [(Z) - 11-オクタデセニル] - α , β -D-グルコピラノシド (第A b 3工程)

10 (2) で得られた (E) - 1-プロペニル 6-O- (アリルオキシカルボニル) - 4-O-ジアリルホスホノ-3-O- [(R) - 3-メトキシデシル] - 2-O- [(Z) - 11-オクタデセニル] - α , β -D-グルコピラノシド (アノマー-3:2 混合物) を用い、実施例1 (2) と同様に反応させることにより油状の標記化合物 (収率 78%、アノマー混合物) を得た。

15 IR ν_{max} (film) 3338 (br), 2927, 2856, 1753, 1650 (w), 1460 cm^{-1} .
 1H NMR ($CDCl_3$) δ 0.88 (6H, t, $J=6.7$ Hz), 1.27 (32H, bs), 1.42-1.46 (2H, m), 1.59-1.63 (2H, m), 1.75-1.79 (2H, m), 1.99-2.02 (4H, m), 3.12-3.42 (6H, m, containing 3H, s, at 3.29 ppm), 3.60-3.69 (2H, m), 3.78-3.87 (2H, m), 4.16-4.53 (4H, m), 4.56-4.63 (6H, m), 5.23-5.39 (9H, m), 5.87-5.97 (3H, m).

20 FABMS (positive-ion) m/z ; 845 [M+H]⁺, 867 [M+Na]⁺.

HRFABMS; Calcd. for $C_{45}H_{81}O_{12}PNa$: 867.5363. Found: 867.5362.

25 (4) トリクロロアセトイミドイル 6-O- (アリルオキシカルボニル) - 4-O-ジアリルホスホノ-3-O- [(R) - 3-メトキシデシル] - 2-O- [(Z) - 11-オクタデセニル] - α , β -D-グルコピラノシド (第A b 4工程)

(3) で得られた 6-O- (アリルオキシカルボニル) - 4-O-ジアリルホスホノ-3-O- [(R) - 3-メトキシデシル] - 2-O- [(Z) - 11-オクタデセニル] - α , β -D-グルコピラノシドを用い、実施例1 (3)

と同様に反応させることにより油状の標記化合物(収率 100%、アノマー1:1混合物)を得た。

IR ν_{max} (film) 3350-3080, 2928, 2856, 1752, 1675, 1651 (w), 1611 (w) cm^{-1} .

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (6H, t, $J=6.7$ Hz), 1.22-1.29 (32H, m),

5 1.43-1.53 (4H, m), 1.74-1.82 (2H, m), 1.99-2.04 (4H, m), 3.25 (1H, m),

3.30 (3H, s), 3.44-4.11 (7H, m), 4.33-4.51 (3H, m), 4.56-4.62 (6H, m),

5.23-5.40 (8H, m), 5.71 (0.5H, d, $J=7.4$ Hz, anomeric H), 5.86-5.99 (3H, m),

6.48 (0.5H, d, $J=3.5$ Hz, anomeric H), 8.61 (0.5H, s), 8.66 (0.5H, s).

FABMS (positive-ion) m/z ; 827, 1010 [^{35}Cl , $\text{M}+\text{H}]^+$, 1012 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

10

(5) 4-O-(アリルオキシカルボニル)-3-O-デシル-2-デオキシ-6-O-{6-O-(アリルオキシカルボニル)-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-O-[(Z)-11-オクタデセニル]- α -D-グルコピラノシリル}-2-(3-Oキソテトラデカノイルアミノ)- α -D-グルコピラノシド(α -アノマー)及び4-O-(アリルオキシカルボニル)-3-O-デシル-2-デオキシ-6-O-(6-O-(アリルオキシカルボニル)-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-O-[(Z)-11-オクタデセニル]- β -D-グルコピラノシリル)-2-(3-Oキソテトラデカノイルアミノ)- α -D-グルコピラノシド(β -アノマー)(第Ca1工程)

(4) で得られたトリクロロアセトイミドイル 6-O-(アリルオキシカルボニル)-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-O-[(Z)-11-オクタデセニル]- α , β -D-グルコピラノシドを用い、実施例1(12)と同様に反応させることにより油状の標記化合物の α -アノマー(543 mg, 収率 53%)及び β -アノマー(280 mg, 収率 28%)を得た。

α -アノマーの物理恒数:

IR ν_{max} (film) 3380-3080, 2927, 2856, 1752, 1725, 1690-1672 cm^{-1} .

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.86-0.90 (12H, m), 1.26 (62H, bs), 1.40-1.46

(4H, m), 1.53-1.80 (4H, m), 1.70-1.80 (2H, m), 1.98-2.05 (4H, m), 2.53 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.21-3.93 (19H, m, containing 3H, s, at 3.28 ppm), 4.15-4.41 (4H, m, containing OH), 4.49-4.64 (10H, m), 4.87 (1H, d, J=3.1 Hz, anomeric H), 5.16 (1H, d, J=3.9 Hz, anomeric H), 5.21-5.40 (10H, m), 5.87-5.99 (4H, m), 7.15 (1H, d, J=9.4 Hz, NH).

FABMS (positive-ion) m/z; 867, 1476 [M+Na]⁺.

β-アノマーの物理恒数:

IR ν_{max} (film) 3312 (w, br), 2926, 2855, 1754, 1650, 1547 cm⁻¹.

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (12H, t, J=6.6 Hz), 1.26 (62H, bs), 1.40-1.50 (4H, m), 1.52-1.60 (4H, m), 2.52 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.19 (1H, t, J=8.0 Hz), 3.26 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.35 (1H, m), 3.37, 3.42 (2H, AB-q, J=14.3 Hz), 3.50-3.89 (11H, m), 4.20 (1H, dt, J=3.4, 10.0 Hz), 4.27-4.39 (2H, m, containing anomeric H), 4.36 (1H, d, J=7.4 Hz, anomeric H), 4.43 (1H, bs, OH), 4.56-4.66 (10H, m), 5.22-5.40 (11H, m), 5.88-5.98 (4H, m), 7.18 (1H, d, J=9.4 Hz, NH).

FABMS (positive-ion) m/z; 1476 [M+Na]⁺.

HRFABMS; Calcd. for C₇₉H₁₄₀NO₂₀PNa: 1476.9604. Found: 1476.9606.

(6) ジアリルホスホノ 4-O-(アリルオキシカルボニル)-3-O-デシル-2-デオキシ-6-O-{6-O-(アリルオキシカルボニル)-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-O-[(Z)-11-オクタデセニル]-β-D-グルコピラノシリル}-2-(3-Oキソテトラデカノイルアミノ)-α-D-グルコピラノシド(第Ca2工程)

(5) で得られた4-O-(アリルオキシカルボニル)-3-O-デシル-2-デオキシ-6-O-{6-O-(アリルオキシカルボニル)-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-O-[(Z)-11-オクタデセニル]-β-D-グルコピラノシリル}-2-(3-Oキソテトラデカノイルアミノ)-α-D-グルコピラノシドを用い、実施例1(1

3) と同様に反応させることにより油状の標記化合物(収率 61%)を得た。

IR ν_{max} (film) 3294 (w), 3089 (w), 2926, 2856, 1754, 1678 (w), 1650 (w), 1550 (w) cm^{-1} .

5 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.86-0.90 (12H, m), 1.26 (62H, bs), 1.42-1.46 (4H, m), 1.51-1.57 (4H, m), 1.74-1.80 (2H, m), 2.00-2.02 (4H, m), 2.48-2.51 (2H, m), 3.13 (1H, m), 3.23 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.35 (1H, t, $J=9.0$ Hz), 3.40 (2H, s), 3.50-4.29 (14H, m), 4.50-4.65 (14H, m), 4.84 (1H, t, $J=9.5$ Hz), 5.22-5.42 (14H, m), 5.72 (1H, dd, $J=3.1, 6.3$ Hz), 5.89-5.98 (6H, m), 7.42 (1H, d, $J=9.0$ Hz, NH).

10 FABMS (positive-ion) m/z : 1436, 1636 [M+Na]⁺.

HRFABMS; Calcd. for $\text{C}_{85}\text{H}_{149}\text{NO}_{23}\text{P}_2\text{Na}$: 1636.9894. Found: 1636.9932.

15 (7) ホスホノ 3-O-デシル-2-デオキシ-6-O-{3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-O-[(Z)-11-オクタデセニル]-4-O-ホスホノ- β -D-グルコピラノシリル}-2-(3-Oキソテトラデカノイルアミノ)- α -D-グルコピラノシド(第Ca3工程)

20 (6) で得られたジアリルホスホノ 4-O-(アリルオキシカルボニル)-3-O-デシル-2-デオキシ-6-O-(6-O-(アリルオキシカルボニル)-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-O-[(Z)-11-オクタデセニル]- β -D-グルコピラノシリル}-2-(3-Oキソテトラデカノイルアミノ)- α -D-グルコピラノシドを用い、反応温度を 35°Cとした以外は実施例1(14)と同様に反応させることにより蠍状の標記化合物(収率 66%)を得た。

IR ν_{max} (KBr) 3700-3000, 2925, 2854, 1717, 1652, 1543, 1466 cm^{-1} .

25 400 MHz ^1H NMR ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$, 5:1) δ 0.88 (6H, t, $J=6.6$ Hz), 0.89 (6H, t, $J=6.6$ Hz), 1.22-1.34 (62H, m), 1.50-1.58 (8H, m), 1.78-1.84 (2H, m), 1.99-2.04 (4H, m), 2.55 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.14 (1H, t, $J=8.4$ Hz), 3.31-3.38 (6H, m, containing 3H, s, at 3.34 ppm), 3.50 (1H, d, $J=9.8$ Hz), 3.60-4.15 (16H, m), 4.39 (1H, d, $J=7.4$ Hz, anomeric H), 5.31-5.39 (2H,

m), 5.52 (1H, q, J=3.1 Hz, anomeric H).

FABMS (negative-ion) m/z; 1284 [M-H]⁻.

Anal. Calcd. for C₆₅H₁₂₅NO₁₉P₂·2H₂O: C, 59.03; H, 9.83; N, 1.06; P, 4.68.

Found: C, 59.10; H, 9.77; N, 1.07; P, 4.29.

5

[実施例 5]

2-(ホスホノオキシ)エチル 3-O-デシル-2-デオキシ-6-O-{3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-O-[(Z)-11-オクタデセノイル]-4-O-ホスホノ-β-D-グルコピラノシル}-2-(3-オキソテトラデカノイルアミノ)-α-D-グルコピラノシド(化合物番号 5 番)

(1) アリル 3-O-デシル-2-O-デオキシ-4,6-O-イソプロピリデン-2-トリフルオロアロアセチルアミノ-α-D-グルコピラノシド(第 Ba 1 工程)

アリル 2-O-デオキシ-4,6-O-イソプロピリデン-2-トリフルオロアセチルアミノ-α-D-グルコピラノシド(10.60 g, 29.834 mmol)及びデシル メタンスルホネート(9.04 g, 38.245 mmol)を DMF(40 mL)に溶かし、この溶液に水素化ナトリウム(55%分散油, 3.00 g, 38.750 mmol)を氷冷下加え、0 °Cで 30 分間、その後室温で一夜攪拌した。反応終了後、氷冷下反応液にメタノールを加え余分な水素化ナトリウムを分解した。反応液を酢酸エチルで希釈し、この溶液を水及び飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウム乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒: シクロヘキサン/酢酸エチル=6/1)で精製することにより油状の標記化合物(13.20 g, 収率 89%)を得た。

IR ν_{max} (film) 3320, 2927, 2857, 1715, 1556-1543, 1466 cm⁻¹.

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.24 (14H, bs), 1.41 (3H, s), 1.42-1.50 (2H, m), 1.51 (3H, s), 3.40-3.51 (2H, m), 3.64-3.88 (5H, m), 3.99 (1H, m), 4.15-4.21 (2H, m), 4.88 (1H, d, J=3.5 Hz, anomeric H), 5.24-5.32 (2H, m), 5.87 (1H, m), 6.40 (1H, d, J=9.4 Hz, NH).

FABMS (positive-ion) m/z; 496 [M+H]⁺.

(2) 2-ヒドロキシエチル 2-アミノ-3-0-デシル-2-デオキシ-4, 6-0-イソプロピリデン- α -D-グルコピラノシド (第B k 1 工程)

(1) 得られたアリル 3-0-デシル-2-0-デオキシ-4, 6-0-イソプロピリデン-2-トリフルオロアセチルアミノ- α -D-グルコピラノシド (13.20 g, 26.634 mmol) を THF-水の混合溶媒 (3:1, 260 mL) に溶かし、この溶液にメタ過ヨウ素酸ナトリウム (NaIO₄, 43 g) 及びオスミウム酸 (OsO₄, 4.5 mL, 2.5% t-ブタノール溶液) を加え、室温下 1.5 時間攪拌した。反応終了後、反応液を酢酸エチルで希釈し、この溶液を飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮することにより、粗アルデヒド (16.47 g) を得た。

得られた粗アルデヒドを 99.5% エタノール (300 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (NaBH₄, 2.00 g) を加え室温 20 分攪拌した。反応終了後、氷冷下反応液に酢酸を加えて NaBH₄ を分解し、減圧濃縮した。濃縮物を酢酸エチルに溶解し、この溶液を飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮することにより、アルコールのアミドとアミンの混合物 (約 9.0 g) を得た。

この混合物をエタノール (100 mL) 及び 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (50 mL) に溶かし、反応液を 1.5 時間還流した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/メタノール = 19/1) で精製することにより標記化合物 (8.10 g, 収率 76%) を得た。

IR ν_{max} (film) 3700-3000, 2926, 2857, 1682, 1593 cm⁻¹.

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃+D₂O) δ 0.88 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.27 (14H, bs), 1.40 (3H, s), 1.49 (3H, s), 1.52-1.56 (2H, m), 2.86 (1H, dd, J=3.4, 9.8 Hz, C2-H), 3.40 (1H, t, J=9.3 Hz), 3.53-3.87 (10H, m), 4.94 (1H, d, J=3.4 Hz,

anomeric H).

FABMS (positive-ion) m/z; 404 [M+H]⁺, 426 [M+Na]⁺.

HRFABMS; Calcd. for C₂₁H₄₂NO₆: 404.3012. Found: 404.3011.

5 (3) 2-(ジアリルホスホノオキシ)エチル 3-O-デシル-2-デ
オキシ-4, 6-O-イソプロピリデン-2-(3-Oキソテトラデカノイル
アミノ)- α -D-グルコピラノシド(第B k 2工程)

(2) 得られた2-ヒドロキシエチル 2-アミノ-3-O-デシル-2-
デオキシ-4, 6-O-イソプロピリデン- α -D-グルコピラノシド

10 (2.02 g, 5.000 mmol)を塩化メチレン(20 mL)に溶かし、この溶液に1H-テ
トラゾール(1.56 g, 22.27 mmol)及びジアリル ジイソプロピルホスホルアミ
ダイト(1.69 g, 6.889 mmol)を加え、室温で0.5時間攪拌し、その後オキソソ
ン(4.55 g, 7.401 mmol)のTHF-水(2:1, 37.5 mL)混合溶液を加え、室温で15分
間攪拌した。反応終了後、反応液を塩化メチレンで希釈し、飽和炭酸水素ナト
リウム水溶液及び食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧
濃縮し、粗ホスフェートを得た。

得られた粗ホスフェートを塩化メチレン(150 mL)に溶かし、この溶液に、3
-Oキソテトラデカン酸(1.46 g, 6.000 mmol)、塩酸1-[3-(ジメチルア
ミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド(1.44 g, 7.511 mmol)及び
20 DMAP(0.92 g, 7.530 mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応終了後、反
応液を塩化メチレンで希釈し、水及び食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥
し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶
出溶媒: 酢酸エチル/シクロヘキサン=3/1)で精製することにより標記化
合物(1.96 g, 2工程収率50%)を得た。

25 IR ν_{max} (film) 3290, 3085 (w), 2926, 2856, 1820, 1673, 1658 (shoulder),
1550, 1464 cm⁻¹.

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.25 (30H, bs), 1.40
(3H, s), 1.42-1.48 (2H, m), 1.49 (3H, s), 1.53-1.58 (2H, m), 2.52-2.56
(2H, m), 3.43-3.50 (4H, m, containing 2H, s, at 3.43), 3.60-3.88 (7H, m),

4.19-4.26 (3H, m), 4.52-4.61 (4H, m), 4.78 (1H, d, $J=3.5$ Hz, anomeric H), 5.26-5.44 (4H, m), 5.90-6.02 (2H, m). 7.62 (1H, d, $J=9.4$ Hz, NH).
 FABMS (positive-ion) m/z ; 788 [M+H]⁺, 810 [M+Na]⁺.
 HRFABMS; Calcd. for $C_{41}H_{74}NO_{11}PNa$: 810.4897. Found: 810.4916.

5

(4) 2-(ジアリルホスホノオキシ)エチル 3-O-デシル-2-デオキシ-2-(3-オキソテトラデカノイルアミノ)- α -D-グルコピラノシド (第B k 3工程)

(3) で得られた2-(ジアリルホスホノオキシ)エチル 3-O-デシル-2-デオキシ-4, 6-O-イソプロピリデン-2-(3-オキソテトラデカノイルアミノ)- α -D-グルコピラノシド(1.06 g, 1.345 mmol)を80%酢酸水(100 mL)に溶かし、この溶液を85°Cで1.5時間攪拌した。反応終了後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル、その後酢酸エチル/メタノール=19/1)で精製することにより標記化合物(550 mg、収率55%)を得た。

IR ν_{max} (KBr) 3427, 3298, 3081 (w), 2921, 2851, 1708, 1639, 1549 cm^{-1} .
 400 MHz ¹H NMR ($CDCl_3$) δ 0.88 (6H, t, $J=6.8$ Hz), 1.25 (28H, bs), 1.50-1.70 (8H, m, containing OH₂), 2.54 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 3.43-3.92 (11H, m, containing 2H, s at 3.45 ppm), 4.19-4.27 (3H, m), 4.52-4.59 (4H, m), 4.78 (1H, d, $J=3.5$ Hz, anomeric H), 5.62-5.42 (4H, m), 5.89-5.99 (2H, m), 7.71 (1H, d, $J=9.4$ Hz, NH).
 FABMS (positive-ion) m/z ; 748 [M+H]⁺, 770 [M+Na]⁺.
 HRFABMS; Calcd. for $C_{38}H_{71}NO_{11}P$: 748.4765. Found: 748.4776.

(5) 2-(ジアリルホスホノオキシ)エチル 3-O-デシル-2-デオキシ-6-O-{4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-O-[(Z)-11-オクタデセノイル]- β -D-グルコピラノシリル}-2-(3-オキソテトラデカノイル)アミノ- α -D-グルコピラノシド (第C c 1工程)

実施例 1 (3) で得られたトリクロロアセトイミドイル 4-0-ジアリルホスホノ-3-0- [(R)-3-メトキシデシル]-6-0-メチル-2-0- [(Z)-11-オクタデセノイル]- α -D-グルコピラノシド (250mg, 0.268 mmol) 及び (4) で得られた 2-(ジアリルホスホノオキシ)エチル 3-0-デシル-2-デオキシ-2-(3-オキソテトラデカノイルアミノ)- α -D-グルコピラノシド (180mg, 0.241 mmol) を塩化メチレン (10 mL) に溶かし、この溶液にモレキュラーシーブス 4 A (0.5 g) を加え 30 分間攪拌した後、窒素中 AgOTf (180 mg, 0.701 mmol) 及び TMSOTf (16mg, 0.072 mmol) を加え、一夜室温で攪拌した。反応終了後、反応液を塩化メチレンで希釈し、重曹水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: シクロヘキサン/酢酸エチル=1/2) で精製することにより標記化合物 (165 mg, 収率 45%) を得た。

IR ν_{max} (film) 3302, 2925, 2854, 1747, 1720, 1636, 1549, 1466 cm^{-1} .
 400 MHz ^1H NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$) δ 0.86-0.89 (12H, m), 1.25 (60H, bs), 1.40-1.72 (10H, m), 1.99-2.02 (4H, m), 2.31-2.35 (2H, m), 2.54 (2H, t, $J=7.0-8.2$ Hz), 3.21 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.43 (2H, s), 3.45-3.78 (12H, m), 3.85 (1H, m), 3.98 (1H, dd, $J=2.3, 11.0$ Hz), 4.15-4.23 (3H, m), 4.35 (1H, q, $J=9.4$ Hz), 4.49-4.60 (10H, m), 4.72 (1H, d, $J=3.9$ Hz), 4.97 (1H, dd, $J=8.2, 9.4$ Hz), 5.24-5.43 (10H, m), 5.89-6.00 (4H, m), 7.67 (1H, d, $J=9.4$ Hz).

FABMS (positive-ion) m/z ; 1518 [M+H]⁺, 1540 [M+Na]⁺.

(6) 2-(ホスホノオキシ)エチル 3-0-デシル-2-デオキシ-6-0- {3-0- [(R)-3-メトキシデシル]-6-0-メチル-2-0- [(Z)-11-オクタデセノイル]-4-0-ホスホノ- β -D-グルコピラノシリル}-2-(3-オキソテトラデカノイルアミノ)- α -D-グルコピラノシド (第 Cc 2 工程)

(5) で得られた 2-(ジアリルホスホノオキシ)エチル 3-0-デシル-2-デオキシ-6-0- {4-0-ジアリルホスホノ-3-0- [(R)-

3-メトキシデシル]-6-0-メチル-2-0-[(Z)-11-オクタデセノイル]- β -D-グルコピラノシリル}-2-(3-オキソテトラデカノイル)アミノ- α -D-グルコピラノシド(160 mg, 0.105 mmol)を乾燥 THF(8 mL)に溶かし、この溶液にトリフェニルホスフィン(18 mg, 0.069 mmol)、トリエチルアミン(70 mg, 0.692 mmol)、辛酸(59 mg, 1.282 mmol)及び Pd(PPh₃)₄(18 mg, 0.016 mmol)を加え、窒素中 55°Cで 16 時間攪拌した。反応終了後、反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣を DEAE-セルロース 7 g を詰めたカラム(溶出溶媒:クロロホルム-メタノール-水(2:3:1)の 0.05 mol/L 酢酸アンモニウム溶液)にて精製することにより目的物の画分を得た。画分を集め全体がクロロホルム-メタノール-水(1:1:1)の混合物となるようにクロロホルム及び 0.15 mol/L 塩酸水を加え(pH 2-3 に調整)、分液ロートで攪拌し、下層のクロロホルム層を集め、減圧濃縮することにより、蝶状の標記化合物(118 mg, 収率 82%)を得た。

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃+CD₃OD, 5:1) δ 0.86-0.89 (12H, m), 1.20-1.35 (60H, m), 1.38-1.62 (8H, m), 1.71-1.73 (2H, m), 2.00-2.04 (4H, m), 2.31-2.34 (2H, m), 2.55-2.58 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.32-4.18 (25H, m, containing 3H, s, at 3.40 ppm), 4.49 (1H, d, J=7.7 Hz, anomeric H), 4.72 (1H, d, J=3.5 Hz, anomeric H), 4.88 (1H, dd, J=8.2, 9.0 Hz), 5.32-5.35 (2H, m).
FABMS (negative-ion) m/z: 1356 [M-H]⁻.
Anal. Calcd. for C₆₈H₁₂₈NO₂₁P₂·1.4 H₂O: C, 59.02; H, 9.60; N, 1.01; P, 4.48. Found: C, 59.10; H, 9.51; N, 1.09; P, 4.37.

[実施例 6]

2-(ホスホノオキシ)エチル 3-0-デシル-2-デオキシ-6-0-(3-0-[(R)-3-メトキシデシル]-2-0-[(Z)-11-オクタデセノイル]-4-0-ホスホノ- β -D-グルコピラノシリル}-2-(3-オキソテトラデカノイルアミノ)- α -D-グルコピラノシド(化合物番号 6 番)

(1) 2-(ジアリルホスホノオキシ)エチル 3-0-デシル-2-デ

オキシ-6-〇-{6-〇-アリルオキシカルボニル-4-〇-ジアリルホスホノ-3-〇-[(R)-3-メトキシデシル]-2-〇-[(Z)-11-オクタデセノイル]- β -D-グルコピラノシル}-2-(3-オキソテトラデカノイルアミノ)- α -D-グルコピラノシド(第Cc1工程)

5 2, 2, 2-トリクロロアセトイミドイル 6-〇-アリルオキシカルボニル-4-〇-ジアリルホスホノ-3-〇-[(R)-3-メトキシデシル]-2-〇-[(Z)-11-オクタデセノイル]- α , β -D-グルコピラノシド(223 mg, 0.222 mmol)及び実施例5(4)で得られた2-(ジアリルホスホノオキシ)エチル 3-〇-デシル-2-デオキシ-2-(3-オキソテトラ

10 デカノイルアミノ)- α -D-グルコピラノシド(220 mg, 0.294 mmol)を塩化メチレン(8 mL)に溶かし、この溶液にモレキュラーシーブス4A(0.5 g)を加え、30分間攪拌した後、窒素中 AgOTf(180 mg, 0.701 mmol)及びTMSOTf(16 mg, 0.072 mmol)を加え、一夜室温で攪拌した。反応終了後、反応液を塩化メチレンで希釈し、重曹水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:シクロヘキサン/酢酸エチル=1/2)で精製することにより標記化合物(135 mg, 収率38%)を得た。

IR ν_{max} (film) 3400-3200, 2926, 2855, 1751, 1669, 1651, 1547, 1461 cm^{-1} .
 400 MHz ^1H NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$) δ 0.86-0.89 (12H, m), 1.25 (60H, bs), 1.40-1.78 (10H, m), 2.00-2.02 (4H, m), 2.30-2.34 (2H, m), 2.51-2.55 (2H, m), 3.21 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.43 (2H, s), 3.53-3.74 (12H, m), 3.85 (1H, m), 4.07 (1H, d, J =10.2 Hz), 4.15-4.40 (4H, m), 4.45 (1H, d, J =7.8 Hz), 4.50-4.65 (11H, m), 4.70 (1H, d, J =3.5 Hz), 4.95 (1H, m), 5.25-5.42 (12H, m), 5.90-5.97 (5H, m), 7.72 (1H, d, J =9.8 Hz).

25 FABMS (positive-ion) m/z : 1588 [M+H]⁺, 1610 [M+Na]⁺.

HRFABMS; Calcd. for $\text{C}_{83}\text{H}_{147}\text{NO}_{23}\text{P}_2\text{Na}$: 1610.9736. Found: 1610.9709.

(2) 2-(ホスホノオキシ)エチル 3-〇-デシル-2-デオキシ-6-〇-{3-〇-[(R)-3-メトキシデシル]-2-〇-[(Z)-11

－オクタデセノイル]－4－O－ホスホノ－ β －D－グルコピラノシル}－2－(3－オキソテトラデカノイルアミノ)－ α －D－グルコピラノシド(第C
e 1 工程)

(1) で得られた2－(ジアリルホスホノオキシ)エチル 3－O－デシル
5 －2－デオキシ－6－O－{6－O－アリルオキシカルボニル－4－O－ジア
リルホスホノ－3－O－[(R)－3－メトキシデシル]－2－O－[(Z)－
11－オクタデセノイル]－ β －D－グルコピラノシル}－2－(3－オキソ
テトラデカノイルアミノ)－ α －D－グルコピラノシド(203 mg, 0.128 mmol)
を用い、実施例実施例5(6)と同様に反応させることにより蝶状の標記化合
10 物(95 mg, 収率 55%)を得た。

IR ν_{max} (KBr) 3600-3200, 2924, 2853, 1723, 1650, 1547, 1467 cm^{-1} .

400 MHz ^1H NMR ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$, 4:1) δ 0.86-0.90 (12H, m), 1.26 (60H, bs),
1.40-1.62 (8H, m), 1.71-1.73 (2H, m), 2.00-2.04 (4H, m), 2.32-2.36 (2H,
m), 2.56-2.58 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.31-4.24 (22H, m), 4.48 (1H, d, $J=8.2$
15 Hz, anomeric H), 4.73 (1H, d, $J=3.4$ Hz, anomeric H), 4.87 (1H, t, $J=8.2$
Hz), 5.33-5.37 (2H, m).

FABMS (negative-ion) m/z : 1342 [M-H]⁻.

Anal. Calcd. for $\text{C}_{67}\text{H}_{127}\text{NO}_{21}\text{P}_2 \cdot 1.4 \text{H}_2\text{O}$: C, 59.85; H, 9.52; N, 1.04; P, 4.61.

Found: C, 59.96; H, 9.32; N, 1.19; P, 4.47.

20

【実施例7】

2－(ホスホノオキシ)エチル 6－O－{3－O－[(R)－3－メトキ
シデシル]－6－O－メチル－2－O－[(Z)－11－オクタデセノイル]
－4－O－ホスホノ－ β －D－グルコピラノシル}－2, 3－ジ－O－ドデシ
25 ル－ α －D－グルコピラノシド(化合物番号7番)

(1) アリル 2, 3－ジ－O－ドデシル－4, 6－O－イソプロピリデ
ン－ α －D－グルコピラノシド

アリル 4, 6－O－イソプロピリデン－ α －D－グルコピラノシド(2.90
g, 11.14 mmol)を DMF(29 mL)に溶かし、この溶液にヨウ化ドデシル(8.00 g,

27.00 mmol) 及び水素化ナトリウム(55%分散油, 2.36 g, 54.00 mmol)を氷冷下加え、室温で一夜攪拌した。反応終了後、反応液を酢酸エチルで希釈し、氷水及び飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:シクロヘキサン／酢酸エチル=9/1)で精製することにより標記化合物(6.49 g, 収率98%)を得た。

400 MHz ^1H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (6H, t, J=6.6 Hz), 1.26 (36H, bs), 1.41 (3H, s), 1.48 (3H, s), 1.50-1.60 (4H, m), 3.30 (1H, m), 3.49-3.74 (8H, m), 3.83 (1H, m), 4.08 (1H, dd, J=6.6, 13.3 Hz), 4.18 (1H, dd, J=5.1, 13.3 Hz), 4.90 (1H, d, J=3.7 Hz), 5.22 (1H, m), 5.32 (1H, m), 5.92 (1H, m).

(2) 2-(ヒドロキシ)エチル 2, 3-ジ-オードデシル-4, 6-オ-イソプロピリデン- α -D-グルコピラノシド(第B c 1工程)

(1) で得られたアリル 2, 3-ジ-オードデシル-4, 6-オ-イソプロピリデン- α -D-グルコピラノシド(2.39 g, 4.00 mmol)及びNaIO₄(4.00 g)をエタノール(30 mL)-水(10 mL)混合溶液に溶かし、この溶液にOsO₄(2.5% t-ブタノール溶液 80 mg)を加え、2時間室温で攪拌した。反応終了後、反応液を酢酸エチルで希釈し、重曹水及び食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮することにより、粗アルデヒドを得た。得られた粗アルデヒドを99%エタノール(50mL)に溶解し、この溶液にNaBH₄(200 mg)を加え、室温で10分間攪拌した。反応終了後反応液に酢酸を加え過剰の還元剤を除き、反応液を酢酸で希釈し、重曹水及び食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:シクロヘキサン／酢酸エチル=2/1)で精製することにより、標記化合物(1.66 g, 収率69%)を得た。

400 MHz ^1H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (9H, t, J=6.6 Hz), 1.26 (36H, bs), 1.40 (3H, s), 1.41-1.43 (4H, m), 1.48 (3H, s), 2.82 (1H, bs, OH), 3.30 (1H, m), 3.51-3.85 (14H, m), 4.89 (1H, d, J=3.7 Hz).

(3) 2-(ジアリルホスホノオキシ)エチル 2, 3-ジ- α -ドデシル-4, 6- α -イソプロピリデン- α -D-グルコピラノシド(第Bc2工程)

(2) で得られた2-(ヒドロキシ)エチル 2, 3-ジ- α -ドデシル-4, 6- α -イソプロピリデン- α -D-グルコピラノシド(1.47 g, 2.45 mmol)を塩化メチレン(30mL)に溶かし、この溶液に1H-テトラゾール(400 mg, 5.71 mmol)及びジアリル ジイソプロピルホスホルアミダイト(1.20 g, 4.89 mmol)を加え、室温で20分間攪拌した。その後、反応溶液にTHF(30 mL)を加え、次いで30%過酸化水素水(0.5 g)を加え、20分間攪拌した。反応終了後、反応液を酢酸エチルにて希釈し、10%チオ硫酸ナトリウム水及び飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:シクロヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製することにより標記化合物(1.62 g, 収率87%)を得た。

400 MHz 1 H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (6H, t, $J=6.6$ Hz), 1.26 (36H, bs), 1.39 (3H, s), 1.47 (3H, s), 1.50-1.59 (4H, m), 3.29 (1H, m), 3.50-3.88 (11H, m), 4.23-4.27 (2H, m), 4.56-4.59 (4H, m), 4.90 (1H, d, $J=3.7$ Hz), 5.25-5.42 (4H, m), 5.90-6.00 (2H, m).

FABMS (positive-ion) m/z : 761 [M+H] $^+$, 783 [M+Na] $^+$.

(4) 2-(ジアリルホスホノオキシ)エチル 2, 3-ジ- α -ドデシル- α -D-グルコピラノシド(第Bc3工程)

(3) で得られた2-(ジアリルホスホノオキシ)エチル 2, 3-ジ- α -ドデシル-4, 6- α -イソプロピリデン- α -D-グルコピラノシド(6.60 g, 9.10 mmol)をメタノール(60 mL)に溶かし、この溶液にp-トルエンスルホン酸/

一水和物(412 mg)を加え、室温で2時間攪拌した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル、その後10%メタノール酢酸エチル溶液)で精製することにより蝶状の標記化合物(6.00 g, 収率96%)を得た。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (6H, t, $J=6.6$ Hz), 1.26 (36H, bs), 1.50-1.71 (4H, m), 3.27 (1H, dd, $J=3.7, 8.8$ Hz), 3.41-3.91 (11H, m), 4.24-4.28 (2H, m), 4.48-4.59 (4H, m), 4.95 (1H, d, $J=3.7$ Hz), 5.19-5.40 (4H, m), 5.90-6.00 (2H, m).

5

(5) 2-(ジアリルホスホノオキシ)エチル 6-O-{4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-O-[(Z)-11-オクタデセノイル]- β -D-グルコピラノシル}-2,3-ジ-O-ドデシル- α -D-グルコピラノシド(第C c 1工程)

実施例1(3)で得られたトリクロロアセトイミドイル 4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-O-[(Z)-11-オクタデセノイル]- α -D-グルコピラノシド(260 mg, 0.279 mmol)及び(4)で得られた2-(ジアリルホスホノオキシ)エチル 2,3-ジ-O-ドデシル- α -D-グルコピラノシド(197 mg, 0.279 mmol)を塩化メチレン(10 mL)に溶かし、この溶液にモレキュラーシーブス4 A(500 mg)を加え、窒素気流下で30分間攪拌した。その後、反応液にAgOTf(180 mg, 0.701 mmol)及びTMSOTf(20 mg, 0.090 mmol)を加え、窒素中室温で16時間攪拌した。反応終了後、反応液を塩化メチレンで希釈し、重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒:シクロヘキサン/酢酸エチル=1/2)で精製することによりガム状の標記化合物(215 mg, 収率 52%)を得た。

IR ν_{max} (film) 3412, 2926, 2855, 1750, 1652 (w), 1465 cm^{-1} .

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (12H, t, $J=6.6$ Hz), 1.10-1.43 (70H, m), 1.55-1.70 (6H, m), 1.99-2.02 (4H, m), 2.29-2.36 (2H, m), 2.82 (1H, bs, OH), 3.22 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.47-3.84 (18H, m), 3.96 (1H, dd, $J=1.0, 8.6$ Hz), 4.19-4.25 (2H, m), 4.32 (1H, q, $J=9.4$ Hz), 4.47 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 4.54-4.59 (8H, m), 4.89 (1H, d, $J=3.5$ Hz), 4.97 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 5.24-5.40 (10H, m), 5.89-5.99 (4H, m).

FABMS (positive-ion) m/z ; 1513 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

HRFABMS; Calcd. for $C_{80}H_{148}O_{20}P_2Na$: 1513.9937. Found: 1513.9934.

(6) 2-(ホスホノオキシ)エチル 6-O-[(*R*)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-O-[(*Z*)-11-オクタデセノイル]-4-O-ホスホノ- β -D-グルコピラノシル}-2, 3-ジ-O-ドデシル- α -D-グルコピラノシド(第Cc2工程)

(5) で得られた2-(ジアリルホスホノオキシ)エチル 6-O-[(4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(*R*)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-O-[(*Z*)-11-オクタデセノイル]- β -D-グルコピラノシル}-2, 3-ジ-O-ドデシル- α -D-グルコピラノシド(140 mg, 0.094 mmol)を乾燥 THF(8 mL)に溶かし、この溶液にトリフェニルホスフィン(16 mg, 0.061 mmol)、トリエチルアミン(65 mg, 0.642 mmol)、ギ酸(54 mg, 0.843 mmol)及び $Pd(PPh_3)_4$ (16 mg, 0.014 mmol)を加え、窒素中 55°Cで 16 時間攪拌した。反応終了後、反応液をろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣を DEAE-セルロース 6g を詰めたカラム(溶出溶媒:クロロホルム-メタノール-水(2:3:1)の 0.05 mol/L 酢酸アンモニウム溶液)で精製することにより目的物の画分を得た。画分を集め、全体がクロロホルム-メタノール-水(1:1:1)の混合物となるようにクロロホルム及び 0.15 mol/L 塩酸水を加え(pH 2-3 に調整)、分液ロートで攪拌し、下層のクロロホルム層を集め、減圧濃縮することにより蝶状の標記化合物(81 mg, 収率 65%)を得た。

IR ν_{max} (KBr) 3500-2500 (br), 2924, 2853, 1726, 1467 cm^{-1} .

400 MHz ^1H NMR ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$, 5:1) δ 0.86-0.90 (12H, m), 1.26 (66H, bs), 1.40-1.44 (2H, m), 1.54-1.62 (6H, m), 1.71-1.75 (2H, m), 2.00-2.04 (4H, m), 2.32-2.38 (2H, m), 3.24-3.39 (6H, m, containing 3H, s, at 3.30 ppm), 3.41 (3H, s), 3.47-3.82 (15H, m), 4.02 (1H, d, $J=10.2$ Hz), 4.16-4.21 (3H, m), 4.49 (1H, d, $J=7.8$ Hz, anomeric H), 4.87 (1H, d, $J=3.4$ Hz, anomeric H), 4.91 (1H, t, $J=8.4$ Hz), 5.33-5.37 (2H, m).

FABMS (negative-ion) m/z : 1329 [$M-H$] $^-$, 1351 [$M-2H+Na$] $^-$.

Anal. Calcd. for $C_{68}H_{132}O_{20}P_2$: C, 61.33; H, 9.99; P, 4.65. Found: C, 61.39;

H, 9.70; P, 4.58.

【実施例 8】

ホスホノ 3-O-デシル-6-O-{3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-O-[(Z)-11-オクタデセノイル]-4-O-ホスホノ- β -D-グルコピラノシル}- α -D-グルコピラノシド(化合物番号 8 番)

(1) 3-O-デシル-1, 2:5, 6-ジ-O-イソプロピリデン- α -D-グルコフラノース

1, 2:5, 6-ジ-O-イソプロピリデン- α -D-グルコフラノース(17.00 g, 65.309 mmol)及びデシル p-トルエンスルホネート(15.34 g, 64.898 mmol)を DMF(65 mL)に溶かし、この溶液に水素化ナトリウム(55%分散油, 3.40 g, 77.916 mmol)を氷冷下加え、0 °Cで15分間攪拌し、更に室温で一夜攪拌した。反応終了後、氷冷下反応液にメタノールを加え残余の水素化ナトリウムを分解し、酢酸エチルで希釈、水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒:シクロヘキサン/酢酸エチル=6/1)で精製することにより油状の標記化合物(22.50 g, 収率 98%)を得た。

(2) アリル 3-O-デシル-4, 6-O-イソプロピリデン- α , β -D-グルコピラノシド

(1) で得られた 3-O-デシル-1, 2:5, 6-ジ-O-イソプロピリデン- α -D-グルコフラノース(20.60 g, 51.429 mmol)を 2%の塩酸を含むアリルアルコール(300 mL)に溶解し、30分間還流した。反応液を減圧濃縮し、得られた濃縮物を DMF(30 mL)及び 2, 2-ジメトキシプロパン(30 mL)に溶解し、この溶液 p-トルエンスルホン酸・一水和物(500 mg)を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応終了後、反応液を酢酸エチルで希釈し、重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒:シクロヘキサン/酢酸エチ

ル=3/1) で精製することにより油状の標記化合物のアノマー混合物(α -アノマーと β -アノマーの混合比=3:1, 16.48 g, 収率80%)を得た。混合物の一部をクロマトグラフィーを用いて α -アノマー及び β -アノマーに分離することができた。

5 α -アノマーの物理恒数:

IR ν_{max} (film) 3470 (br), 2994, 2925, 2856 cm^{-1} .

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (3H, t, $J=6.6$ Hz), 1.26 (14H, bs), 1.41 (3H, s), 1.49 (3H, s), 1.53-1.60 (2H, m), 2.27 (1H, d, $J=7.3$ Hz, OH), 3.46-3.86 (8H, m), 4.04 (1H, m), 4.21 (1H, m), 4.93 (1H, d, $J=3.7$ Hz), 5.22-5.35 (2H, m), 5.93 (1H, m).

Anal. Calcd. For $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{O}_6$: C, 65.97; H, 10.07. Found: C, 65.49; H, 9.79.

β -アノマーの物理恒数:

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (3H, t, $J=6.6$ Hz), 1.26 (14H, bs), 1.41 (3H, s), 1.49 (3H, s), 1.55-1.60 (2H, m), 2.29 (1H, d, $J=2.2$ Hz, OH), 3.25 (1H, m), 3.31 (1H, t, $J=8.8$ Hz), 3.45 (1H, m), 3.59-3.67 (2H, m), 3.75-3.82 (2H, m), 3.91 (1H, dd, $J=5.1, 11.0$ Hz), 4.14 (1H, dd, $J=6.2, 12.8$ Hz), 4.35 (1H, dd, $J=5.1, 12.5$ Hz), 4.40 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 5.20-5.35 (2H, m), 5.93 (1H, m).

Anal. Calcd. For $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{O}_6$: C, 65.97; H, 10.07. Found: C, 65.49; H, 9.79.

20

(3) アリル 3-O-デシル-4, 6-O-イソプロピリデン-2-O-(3-オキソテトラデカノイル)- α , β -D-グルコピラノシド(第BJ 1工程)

(2) で得られたアリル 3-O-デシル-4, 6-O-イソプロピリデン- α , β -D-グルコピラノシド(アノマー3:1混合物, 300 mg, 0.750 mmol)を塩化メチレン-THF(2:1, 6 mL)に溶かし、この溶液に3-オキソテトラデカノン酸(242 mg, 1.00 mmol)及びWSCl 塩酸塩(192 mg, 1.000 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、反応液を塩化メチレンで希釈し、水及び重曹水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残

渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:シクロヘキサン/酢酸エチル=6/1)で精製することにより、標記化合物のアノマー混合物(α -アノマーと β -アノマーの混合比=3:1, 375 mg, 収率80%)を得た。混合物の一部からクロマトグラフィーを用いて β -アノマー及び α -アノマーを分離することができた。

5 β -アノマーの物理恒数:

IR ν_{max} (film) 2923, 2853, 1752, 1722, 1636, 1568 cm^{-1} .

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (3H, t, $J=6.6$ Hz), 1.26 (30H, bs), 1.40 (3H, s), 1.41-1.68 (7H, m, containing 3H, s, at 1.49 ppm), 2.56 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 3.23 (1H, m), 3.38-3.56 (3H, m), 3.92 (1H, m), 4.05 (1H, m), 4.30 (1H, m), 4.47 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 4.95 (1H, m), 5.15-5.27 (2H, m), 5.84 (1H, m).

FABMS (positive-ion) m/z; 623 [M-H] $^+$, 647 [M+Na] $^+$.

α -アノマーの物理恒数:

15 IR ν_{max} (film) 2926, 2856, 1751, 1720, 1649 (w), 1624 (w), 1466 cm^{-1} .

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (6H, t, $J=6.6$ Hz), 1.26 (30H, bs), 1.40-1.60 (10H, m, containing two 3H, s, at 1.41 and 1.50), 2.54 (2H, dt, $J=2.2$, 7.3 Hz), 3.41-3.60 (3H, m), 3.61-3.79 (5H, m), 3.84 (1H, m), 4.00 (1H, m), 4.17 (1H, m), 4.80 (1H, dd, $J=4.4$, 9.5 Hz, C2-H), 5.04 (1H, d, $J=4.4$ Hz, C1-H), 5.18-5.32 (2H, m), 5.89 (1H, m).

FABMS (positive-ion) m/z; 623 [M-H] $^+$, 625 [M+H] $^+$, 647 [M+Na] $^+$.

HRFABMS; Calcd. for $\text{C}_{36}\text{H}_{64}\text{O}_8\text{Na}$: 647.4499. Found: 647.4490.

(4) アリル 3-O-デシル-2-O-(3-オキソテトラデカノイル) α , β -D-グルコピラノシド(第BJ2工程)

25 (3)で得られたアリル 3-O-デシル-4, 6-O-イソプロピリデン-2-O-(3-オキソテトラデカノイル)- α , β -D-グルコピラノシド(アノマー3:1混合物, 2.37 g, 3.793 mmol)をメタノール(35 mL)に溶かし、この溶液にp-トルエンスルホン酸(200 mg)を加え、室温で2時間攪拌した。

反応終了後、反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：シクロヘキサン／酢酸エチル=3/2）で精製することにより標記化合物のアノマー混合物（ α -アノマーと β -アノマーの混合比=3:1, 1.31 g, 収率 59%）を得た。混合物の一部をクロマトグラフィーを用いて α -アノマー及び β -アノマーに分離することができた。

5 α -アノマーの物理恒数：

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (3H, t, $J=6.6$ Hz), 1.26 (30H, bs), 1.51-1.60 (4H, m), 2.05 (2H, m, OH), 2.53 (2H, dt, $J=1.5, 6.6$ Hz), 3.48 (2H, s), 3.59-3.87 (7H, m), 4.01 (1H, m), 4.18 (1H, m), 4.74 (1H, dd, $J=3.7, 10.3$ Hz), 5.08 (1H, d, $J=3.7$ Hz, anomeric H), 5.19-5.32 (2H, m), 5.89 (1H, m).

10 β -アノマーの物理恒数：

IR ν_{max} (film) 3284 (br), 2921, 2852, 2596-2400 (w), 1752, 1720, 1649, 1632 cm^{-1} .

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (3H, t, $J=6.6$ Hz), 1.26 (30H, bs), 1.51-1.63 (4H, m), 2.07 (1H, m, OH), 2.52-2.57 (2H, m), 3.20 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 3.45 (1H, s), 3.35-3.41 (2H, m), 3.58-3.68 (3H, m), 3.80 (1H, m), 3.91 (1H, m), 4.07 (1H, m), 4.31 (1H, m), 4.46 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 4.94 (1H, m), 5.16-5.28 (2H, m), 5.86 (1H, m).

FABMS (positive-ion) m/z : 583 [M-H] $^+$, 607 [M+Na] $^+$.

20

(5) (E)-1-プロペニル 3-オ-デシル-2-オ- (3-オキソテトラデカノイル)- α , β -D-グルコピラノシド（第B j 3工程）

(4) で得られたアリル 3-オ-デシル-2-オ- (3-オキソテトラデカノイル)- α , β -D-グルコピラノシド（アノマー3:1 混合物, 1.15 g, 1.966 mmol) を THF(40 mL) に溶かし、この溶液に水素で活性化した $\text{Ir}[\text{C}_8\text{H}_{12}(\text{MePh}_2\text{P})_2]\text{PF}_6$ (25 mg) を加え、窒素中室温で 6 時間攪拌した。反応終了後反応液を減圧濃縮し、標記化合物のアノマー混合物（ α -アノマーと β -アノマーの混合比=3:1, 1.15 g, 収率 100%）を得た。混合物の一部をクロマトグラフィーを用いて α -アノマー及び β -アノマーに分離することができた

。なお、得られた標記化合物は精製せずに次の反応に使用した。

α -アノマーの物理恒数：

Rf=0.459 (cyclohexane/EtOAc=3/2).

IR ν_{max} (KBr) 3408 (br), 2923, 2853, 1740, 1681 (w), 1659 (w) cm^{-1} .

5 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (3H, t, $J=6.6$ Hz), 1.26 (30H, bs), 1.54-1.60 (7H, m, containing 3H, dd, $J=1.5$, 6.6 Hz, at 1.55 ppm), 2.00 (1H, m, OH), 2.51-2.55 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.60-3.76 (5H, m), 3.80-3.83 (2H, m), 4.76 (1H, dd, $J=3.7$, 9.5 Hz), 5.16 (1H, dd, $J=6.6$, 12.5 Hz), 5.23 (1H, d, $J=3.7$ Hz), 6.11 (1H, dd, $J=1.5$, 12.5 Hz).

10 β -アノマーの物理恒数：

Rf=0.324 (cyclohexane/EtOAc=3/2).

IR ν_{max} (film) 3500-3200 (br), 2922, 2853, 1745, 1720, 1682, 1648 (w), 1630 (w) cm^{-1} .

15 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (3H, t, $J=5.9$ -7.3 Hz), 1.26 (30H, bs), 1.51-1.62 (7H, m, containing 3H, d, $J=5.9$ Hz at 1.54 ppm), 2.02 (1H, bs, OH), 2.52-2.58 (2H, m), 3.19 (1H, d, $J=10.3$ Hz), 3.36-3.48 (3H, m, containing 2H, s, at 3.45 ppm), 3.57-3.70 (3H, m), 3.81 (1H, m), 3.93 (1H, m), 4.62 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 4.99 (1H, m), 5.10 (1H, m), 6.16 (1H, dd, $J=1.5$, 12.5 Hz).

20 FABMS (positive-ion) m/z : 607 [M+Na]⁺.

(6) (E)-1-プロペニル 6-O-(t-ブチルジメチルシリル)-3-O-デシル-2-O-(3-オキソテトラデカノイル)- α , β -D-グルコピラノシド(第B j 4工程)

25 (5)で得られた(E)-1-プロペニル 3-O-デシル-2-O-(3-オキソテトラデカノイル)- α , β -D-グルコピラノシド(アノマー3:1混合物, 2.89 g, 4.942 mmol)を塩化メチレン(40 mL)に溶かし、この溶液にt-ブチルジメチルシリルクロリド(800 mg, 5.315 mmol)及びDMAP(650 mg, 5.315 mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応終了後、反応液をそのまま

まシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:シクロヘキサン/酢酸エチル=6/1)で精製することにより標記化合物のアノマー混合物(α -アノマーと β -アノマーの混合比=3:1, 3.45 g, 収率 100%)を得た。混合物の一部からクロマトグラフィーを用いて β -アノマーを分離することができた。

5 β -アノマーの物理恒数:

IR ν_{max} (film) 3507 (br), 2927, 2856, 1754, 1721, 1682, 1663, 1621, 1465 cm^{-1} .

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.08 (6H, m), 0.86-0.91 (15H, m, containing 9H, s, at 0.90 ppm), 1.25 (30H, bs), 1.50-1.61 (5H, m), 2.55-2.58 (2H, m),

10 3.12-3.20 (1H, m), 3.36-3.46 (3H, m), 3.54-3.73 (3H, m), 3.83-3.93 (2H, m), 4.57 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 4.98 (1H, m), 5.08 (1H, m), 6.14 (1H, d, $J=10.7$ Hz).

FABMS (positive-ion) m/z; 697 [M-H] $^+$, 721 [M+Na] $^+$ (on addition of NaI).

15 (7) (E)-1-プロペニル 4-O-アリルオキシカルボニル-6-O-(t-ブチルジメチルシリル)-3-O-デシル-2-O-(3-オキソテトラデカノイル)- α , β -D-グルコピラノシド(第B j 5工程)

(6)で得られた(E)-1-プロペニル 6-O-(t-ブチルジメチルシリル)-3-O-デシル-2-O-(3-オキソテトラデカノイル)- α , β -D-グルコピラノシド(アノマー3:1混合物, 3.45 g, 4.935 mmol)をトルエン(60 mL)に溶かし、この溶液にピリジン(4.00 g, 50.569 mmol)を加え、次いで氷冷下トリホスゲン(2.20 g, 7.414 mmol)を加え、15分間攪拌した後、アリルアルコール(6.90 g, 118.8 mmol)を加え、氷冷下1時間攪拌した。反応終了後、反応液を酢酸エチルで希釈し、重曹水及び食塩水で洗い、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:シクロヘキサン/酢酸エチル=9/1)で精製することにより標記化合物のアノマー混合物(α -アノマーと β -アノマーの混合比=3:1, 2.63 g, 収率 68%)を得た。混合物の一部からクロマトグラフィーを用いて β -アノマーを分離することができた。

β -アノマー：

IR ν_{max} (film) 2927, 2856, 1758, 1722, 1682 (w), 1664 (w), 1628 (w), 1464 cm^{-1} .

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.04 (6H, s), 0.86-0.90 (15H, m, containing 9H, s, at 0.88 ppm), 1.26 (30H, bs), 1.42-1.60 (7H, m, containing 3H, d, $J=7.3$ Hz, at 1.52 ppm), 2.54 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.19 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 3.43 (1H, s), 3.47-3.57 (4H, m), 3.72-3.73 (2H, m), 4.57 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 4.61-4.65 (2H, m), 4.78 (1H, t, $J=9.5$ Hz), 4.97-5.14 (2H, m), 5.27-5.39 (2H, m), 5.92 (1H, m), 6.16 (1H, dd, $J=1.5$, 12.5 Hz).

10 FABMS (positive-ion) m/z; 805 [M+Na] $^+$.

(8) 4-O-アリルオキシカルボニル-3-O-デシル-2-O-(3-Oキソテトラデカノイル)- α , β -D-グルコピラノース(第B j 6工程)

15 (7) で得られた(E)-1-プロペニル 4-O-アリルオキシカルボニル-6-O-(t-ブチルジメチルシリル)-3-O-デシル-2-O-(3-Oキソテトラデカノイル)- α , β -D-グルコピラノシド(アノマー3:1混合物, 2.20 g, 4.935 mmol)を塩化メチレン(30 mL)及びアセトニトリル(60 mL)に溶かし、この溶液に 48% フッ化水素酸水溶液(20 mL)を加え、1.5 日間室温で攪拌した。反応終了後、反応液を酢酸エチルで希釈し、水、重曹水及び食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:シクロヘキサン/酢酸エチル=2/3)で精製することにより標記化合物のアノマー混合物(1.02 g, 収率 58%)を得た。

25 IR ν_{max} (film) 3430, 2925, 2855, 1754, 1719, 1650 (w), 1466 cm^{-1} .
 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (6H, t, $J=6.6$ Hz), 1.26 (30H, bs), 1.45-1.70 (4H, m), 2.50-2.57 (2H, m), 3.47-3.80 (7H, m), 3.90 (1H, t, $J=9.5$ Hz), 4.02 (1H, m), 4.66 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 4.76-4.88 (1.5H, m), 5.29-5.40 (2H, m), 5.49 (0.5H, bs), 5.93 (1H, m).

FABMS (positive-ion) m/z; 369, 611, 651 [M+Na]⁺.

HRFABMS; Calcd. for C₃₄H₆₀O₁₀Na: 651.4085. Found: 651.4052.

(9) 4-O-アリルオキシカルボニル-3-O-デシル-6-O-{4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-O-[(Z)-11-オクタデセノイル]- β -D-グルコピラノシリル}-2-O-(3-オキソテトラデカノイル)- α , β -D-グルコピラノース (第C a 1 工程)

実施例1(3)で得られたトリクロロアセトイミドイル 4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-O-[(Z)-11-オクタデセノイル]- α -D-グルコピラノシド(260 mg, 0.279 mmol)及び(8)で得られた4-O-アリルオキシカルボニル-3-O-デシル-2-O-(3-オキソテトラデカノイル)- α , β -D-グルコピラノース(175 mg, 0.279 mmol)を塩化メチレン(8 mL)に溶かし、この溶液にモレキュラーシーブス4 A(500 mg)を加え、窒素気流下 30 分間攪拌した後、AgOTf(180 mg, 0.701 mmol)及びTMSOTf(20 mg, 0.090 mmol)を加え、窒素中室温で16時間攪拌した。反応終了後、反応液を塩化メチレンで希釈し、重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒:シクロヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製することによりガム状の標記化合物(アノマー混合物, 240 mg, 収率 65%)を得た。

IR ν_{max} (film) 3326 (w), 2926, 2856, 1754, 1720, 1650 (w), 1629 (w), 1465 cm⁻¹.

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (12H, t, J=6.6 Hz), 1.26 (60H, bs), 1.40-1.74 (10H, m), 1.99-2.04 (4H, m), 2.19 (0.5H, m), 2.32-2.36 (2H, m), 2.52-2.56 (1.5H, m), 3.21-3.90 (20H, m, containing two 3H, s, at 3.26 and 3.39 ppm, and 0H), 4.26 (1H, m), 4.40 (1H, m), 4.51-4.67 (9H, m), 4.77 (1H, dd, J=3.5, 9.8 Hz), 4.85 (1H, m), 4.94 (1H, t, J=7.6 Hz), 5.24-5.40 (8H, m), 5.89-5.97 (3H, m).

FABMS (positive-ion) m/z; 1421 [M+Na]⁺.

(10) ジアリルホスホノ-3-0-デシル-6-0-{4-0-ジアリルホスホノ-3-0-[(R)-3-メトキシデシル]-6-0-メチル-2-0-[(Z)-11-オクタデセノイル]- β -D-グルコピラノシル}-2-0-(3-オキソテトラデカノイル)- α -D-グルコピラノシド(第C a 2 工程)

(9) で得られた4-0-アリルオキシカルボニル-3-0-デシル-6-0-{4-0-ジアリルホスホノ-3-0-[(R)-3-メトキシデシル]-6-0-メチル-2-0-[(Z)-11-オクタデセノイル]- β -D-グルコピラノシル}-2-0-(3-オキソテトラデカノイル)- α , β -D-グルコピラノース(240 mg, 0.171 mmol)を塩化メチレン(8 mL)に溶かし、この溶液に硫酸ナトリウム(0.5 g)、1H-テトラゾール(173 mg, 2.480 mmol)及びジアリル-ジイソプロピルホスホルアミダイト(210 mg, 0.855 mmol)を加え、窒素気流下室温で30分間攪拌した。反応液をそのままシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒:シクロヘキサン/酢酸エチル=3/2)で精製することによりホスファイト(264 mg)を得た。

得られたホスファイトをTHF(8 mL)に溶解し、この溶液に30%過酸化水素水(0.55 mL)を加え、氷冷下30分間攪拌した。反応終了後、反応液を酢酸エチルにて希釈し、10%チオ硫酸ナトリウム水及び飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:シクロヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製することにより標記化合物(263 mg, 収率57%)を得た。

IR ν_{max} (film) 2927, 2856, 1757, 1721, 1650 (w), 1464 cm⁻¹.

25 400 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.88 (12H, t, J=6.6 Hz), 1.25 (60H, bs), 1.40-1.71 (10H, m), 1.99-2.02 (4H, m), 2.18-2.56 (4H, m), 3.20 (1H, m), 3.26 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.44 (2H, s), 3.45-3.75 (7H, m), 3.80 (1H, t, J=9.6 Hz), 3.96 (1H, m), 4.08 (1H, m), 4.30 (1H, q, J=9.4 Hz), 4.39 (1H, d, J=7.8 Hz, anomeric H), 4.44-4.59 (10H, m), 4.63-4.65 (2H, m), 4.75 (1H, t, J=9.4

Hz), 4.84 (1H, m), 4.91 (1H, m), 5.21-5.42 (12H, m), 5.80 (1H, dd, J=3.5, 6.6 Hz), 5.89-5.99 (5H, m).

FABMS (positive-ion) m/z: 1581 [M+Na]⁺.

HRFABMS; Calcd. for C₈₂H₁₄₄O₂₃P₂Na: 1581.9471. Found: 1581.9447.

5

(11) ホスホノ-3-O-デシル-6-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-O-[(Z)-11-オクタデセノイル]-4-O-ホスホノ-β-D-グルコピラノシリル}-2-O-(3-オキソテトラデカノイル)-α-D-グルコピラノシド(第Ca3工程)

(10) で得られたジアリルホスホノ-3-O-デシル-6-O-[(4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-O-[(Z)-11-オクタデセノイル]-β-D-グルコピラノシリル}-2-O-(3-オキソテトラデカノイル)-α-D-グルコピラノシド(100 mg, 0.064 mmol)を乾燥 THF(5 mL)に溶かし、この溶液にトリフェニルホスフィン(11 mg, 0.042 mmol)、トリエチルアミン(43 mg, 0.425 mmol)、ギ酸(43 mg, 0.782 mmol)及び Pd(PPh₃)₄(11 mg, 0.010 mmol)を加え、窒素中 50°C で 16 時間攪拌した。反応終了後、反応液をろ過し、減圧濃縮し、DEAE-セルロース 6g を詰めたカラム(溶出溶媒: クロロホルム-メタノール-水(2:3:1)の 0.05 mol/L 酢酸アンモニウム溶液)で精製することにより目的物の画分を得た。画分を集め全体がクロロホルム-メタノール-水(1:1:1)の混合物となるようにクロロホルム及び 0.15 mol/L 塩酸水を加え(pH 2-3 に調整)、分液口一口で攪拌し、下層のクロロホルム層を集め、減圧濃縮することにより、蝶状の標記化合物(46 mg, 収率 54%)を得た。

IR ν_{max} (KBr) 3505 (w), 2925, 2854, 1747, 1719, 1653 (w), 1466 cm⁻¹.

25 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃+CD₃OD, 5:1) δ 0.87-0.90 (12H, m), 1.27 (60H, bs), 1.40-1.76 (10H, m), 1.99-2.04 (4H, m), 2.19 (0.4H, t, J=7.5 Hz), 2.71 (1.6H, t, J=7.5 Hz), 2.32-2.42 (2H, m), 3.26-3.98 (22H, m, containing two 3H, s, at 3.30 and 3.41 ppm), 4.18 (1H, m), 4.51 (1H, d, J=7.8 Hz, anomeric H), 4.71 (1H, d, J=10.2 Hz), 4.88 (1H, t, J=8.6 Hz), 5.31-5.39 (2H, m),

5.68 (1H, dd, $J=3.1, 7.4$ Hz).

FABMS (negative-ion) m/z : 1313 [M-H] $^-$, 1335 [M-2H+Na] $^-$.

Anal. Calcd. for $C_{66}H_{124}O_{21}P_2 \cdot 2.5H_2O$: C, 58.27; H, 9.56; P, 4.55. Found: C, 58.43; H, 9.39; P, 4.51.

5

[実施例 9]

ホスホノ-3-O-デシル-6-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-O-[(Z)-11-オクタデセノイル]-4-O-ホスホノ- β -D-グルコピラノシル}-2-O-(3-オキソテトラデカノイル)- α -D-グルコピラノシド (化合物番号 9 番)

(1) 4-O-アリルオキシカルボニル-3-O-デシル-6-O-[(6-O-アリルオキシカルボニル)-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-O-[(Z)-11-オクタデセノイル]- β -D-グルコピラノシル}-2-O-(3-オキソテトラデカノイル)- α , β -D-グルコピラノース (第 C a 1 工程)

実施例 3 (4) で得られたトリクロロアセトイミドイル-6-O-(アリルオキシカルボニル)-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-O-[(Z)-11-オクタデセノイル]- α , β -D-グルコピラノシド (340 mg, 0.344 mmol) 及び実施例 8 (8) で得られた 4-O-アリルオキシカルボニル-3-O-デシル-2-O-(3-オキソテトラデカノイル)- α , β -D-グルコピラノース (216 mg, 0.344 mmol) を塩化メチレン (10 mL) に溶かし、この溶液にモレキュラーシーブス 4 A (620 mg) を加え、窒素気流下 30 分間攪拌した後、AgOTf (222 mg, 0.864 mmol) 及び TMSOTf (20 mg, 0.090 mmol) を加え、窒素中室温で 16 時間攪拌した。反応終了後、反応液を塩化メチレンで希釈し、重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: シクロヘキサン/酢酸エチル = 3/2) で精製することによりガム状の標記化合物 (436 mg, 収率 86%) を得た。

IR ν_{max} (film) 3500-3200, 2927, 2856, 1754, 1650 (w), 1461 cm^{-1} .

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (12H, t, $J=6.6$ Hz), 1.26 (60H, bs), 1.40-1.48 (4H, m), 1.56-1.72 (6H, m), 1.99-2.04 (4H, m), 2.19 (0.4H, m), 2.32-2.40 (2H, m), 2.52-2.58 (1.6H, m), 3.23 (1H, m), 3.26 (3H, s), 3.46-3.90 (13H, m), 4.21-4.64 (14H, m), 4.77 (1H, dd, $J=3.1, 9.8$ Hz), 4.93 (1H, m), 5.23-5.41 (10H, m), 5.88-5.98 (4H, m).
 FABMS (positive-ion) m/z : 1491 [M+Na] $^+$.
 HRFABMS; Calcd. for $\text{C}_{79}\text{H}_{137}\text{O}_{22}\text{PNa}$: 1491.9237. Found: 1491.9266.

(2) ジアリルホスホノ 4-0-アリルオキシカルボニル-3-0-デシル-6-0-[6-0-アリルオキシカルボニル-4-0-ジアリルホスホノ-3-0-[(R)-3-メトキシデシル]-2-0-[(Z)-11-オクタデセノイル]- β -D-グルコピラノシル]-2-0-(3-オキソテトラデカノイル)- α -D-グルコピラノシド (第Ca2工程)

(1) で得られた4-0-アリルオキシカルボニル-3-0-デシル-6-0-[6-0-アリルオキシカルボニル-4-0-ジアリルホスホノ-3-0-[(R)-3-メトキシデシル]-2-0-[(Z)-11-オクタデセノイル]- β -D-グルコピラノシル]-2-0-(3-オキソテトラデカノイル)- α , β -D-グルコピラノース (424 mg, 0.288 mmol) を塩化メチレン (12 mL) に溶かし、この溶液に硫酸ナトリウム (0.6 g)、1H-テトラゾール (101 mg, 1.442 mmol) 及びジアリル ジイソプロピルホスホルアミダイト (141 mg, 0.577 mmol) を加え、窒素気流下室温で 20 分間攪拌した。反応液をそのままシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: シクロヘキサン/酢酸エチル=3/2) で精製することによりホスファイト (439 mg) を得た。このホスファイトを THF (10 mL) に溶解し、この溶液に 30% 過酸化水素水 (1 mL) を加え、氷冷下で 20 分間攪拌した。反応終了後、反応液を酢酸エチルで希釈し、10% チオ硫酸ナトリウム水及び飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: シクロヘキサン/酢酸エチル=3/2) で精製することにより油状の標記化合物 (355 mg, 収率 76%) を得た。

IR ν_{max} (film) 2927, 2856, 1754, 1721 (w), 1650 (w), 1461 cm^{-1} .

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) : 0.86-0.89 (12H, m), 1.25 (60H, bs), 1.37-1.46 (4H, m), 1.56-1.75 (6H, m), 1.99-2.02 (4H, m), 2.16-2.20 (0.4H, m), 2.28-2.47 (2H, m), 2.51-2.56 (1.6H, m), 3.20 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.45-3.82 (12H, m), 3.94 (1H, dd, $J=2.0, 11.0$ Hz), 4.06 (1H, m), 4.22-4.30 (2H, m), 4.46 (1H, m), 4.53-4.65 (12H, m), 4.67-5.04 (3H, m), 5.22-5.41 (14H, m), 5.80 (1H, m), 5.88-5.99 (6H, m).

FABMS (positive-ion) m/z: 1651 [M+Na]⁺.

HRFABMS: Calcd. for $\text{C}_{85}\text{H}_{146}\text{O}_{25}\text{P}_2\text{Na}$: 1651.9526. Found: 1651.9546.

10

(3) ホスホノ 3-O-デシル-6-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-O-[(Z)-11-オクタデセノイル]-4-O-ホスホノ- β -D-グルコピラノシル]-2-O-(3-オキソテトラデカノイル)- α -D-グルコピラノシド (第C a 3 工程)

(2) で得られたジアリルホスホノ 4-O-アリルオキシカルボニル-3-O-デシル-6-O-[(6-O-アリルオキシカルボニル-4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-O-[(Z)-11-オクタデセノイル]- β -D-グルコピラノシル]-2-O-(3-オキソテトラデカノイル)- α -D-グルコピラノシド(210 mg, 0.129 mmol)を乾燥 THF(10 mL)に溶かし、この溶液にトリフェニルホスフィン(22 mg, 0.084 mmol)、トリエチルアミン(86 mg, 0.850 mmol)、ギ酸(72 mg, 1.564 mmol)及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (22 mg, 0.020 mmol)を加え、窒素中 55°Cで 16 時間攪拌した。反応終了後、反応液をろ過し、減圧濃縮し、DEAE-セルロース 9g を詰めたカラム(溶出溶媒: クロロホルム-メタノール-水(2:3:1)の 0.05 mol/L 酢酸アンモニウム溶液)で精製することにより目的物の画分を得た。画分を集め全体がクロロホルム-メタノール-水(1:1:1)の混合物となるようにクロロホルム及び 0.15 mol/L 塩酸水を加え(pH 約 2 に調整)、分液ロートで攪拌し、下層のクロロホルム層を集め、減圧濃縮することにより、蝶状の標記化合物(80 mg, 収率 48%)を得た。

IR ν_{max} (KBr) 3500-3000, 2925, 2854, 1743, 1720, 1466 cm^{-1} .

400 MHz ^1H NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, 4:1) δ 0.88 (12H, t, $J=6.6$ Hz), 1.20-1.28 (60H, m), 1.24-1.75 (10H, m), 1.99-2.04 (4H, m), 2.17-2.19 (0.4H, m), 2.31-2.38 (2H, m), 2.54-2.59 (1.6H, m), 3.30 (3H, s), 3.31-4.01 (19H, m), 4.23 (1H, m), 4.50 (1H, d, $J=7.8$ Hz, anomeric H), 4.70 (1H, m), 4.87 (1H, t, $J=8.2-8.6$ Hz), 5.34-5.36 (2H, m), 5.67 (1H, dd, $J=3.5, 7.4$ Hz).

FABMS (negative-ion) m/z : 1299 [M-H] $^-$.

Anal. Calcd. for $\text{C}_{65}\text{H}_{122}\text{O}_{21}\text{P}_2$: C, 59.98; H, 9.45; P, 4.76. Found: C, 60.10; H, 9.23; P, 4.47.

10

[実施例 10]

2-(ホスホノオキシ)エチル 2, 3-ジ- α -ドデシル-6- α -[6- α -メチル-3- α -[(R)-3-メキシデシル]-2- α -[(Z)-1-オクタデセニル]-4- α -ホスホノ- β -D-グルコピラノシル]- α -D-グルコピラノシド (化合物番号 10 番)

(1) 2-(ジアリルホスホノオキシ)エチル 2, 3-ジ- α -ドデシル-6- α -[6- α -メチル-3- α -[(R)-3-メトキシデシル]-2- α -[(Z)-1-オクタデセニル]-4- α -ジアリルホスホノ- β -D-グルコピラノシル]- α -D-グルコピラノシド及び 2-(ジアリルホスホノオキシ)エチル 2, 3-ジ- α -ドデシル-6- α -[6- α -メチル-3- α -[(R)-3-メトキシデシル]-2- α -[(Z)-1-オクタデセニル]-4- α -ジアリルホスホノ- α -D-グルコピラノシル]- α -D-グルコピラノシド (第 Cc 1 工程)

実施例 1 (3) に準じて得られるトリクロロアセトイミドイル 4- α -ジアリルホスホノ-3- α -[(R)-3-メトキシデシル]-6- α -メチル-2- α -[(Z)-1-オクタデセノイル]- α ; β -D-グルコピラノシド(500mg, 0.552 mmol)及び実施例 7 (4) で得られた 2-(ジアリルホスホノオキシ)エチル 2, 3-ジ- α -ドデシル- α -D-グルコピラノシドを塩化メチレン(7.5 mL)に溶かし、この溶液にモレキュラーシーブス 4 A (630

mg)及びAgOTf(12.5 mg, 0.055 mmol)を加え、窒素中室温で1間搅拌した。反応終了後、反応液を酢酸エチルで希釈し、重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/塩化メチレン=1/2)で精製することによりガム状の標記化合物である2-(ジアリルホスホノオキシ)エチル 2, 3-ジ-オードデシル-6-O-{6-O-メチル-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-O-[(Z)-11-オクタデセニル]-4-O-ジアリルホスホノ-β-D-グルコピラノシル}-α-D-グルコピラノシド(180 mg, 収率 22%)及び2-(ジアリルホスホノオキシ)エチル 2, 3-ジ-オードデシル-6-O-{6-O-メチル-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-O-[(Z)-11-オクタデセニル]-4-O-ジアリルホスホノ-α-D-グルコピラノシル}-α-D-グルコピラノシド(120 mg, 収率 14%)を得た。

2-(ジアリルホスホノオキシ)エチル 2, 3-ジ-オードデシル-6-O-{6-O-メチル-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-O-[(Z)-11-オクタデセニル]-4-O-ジアリルホスホノ-β-D-グルコピラノシル}-α-D-グルコピラノシドの物理恒数:

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (12H, t, J=6.6 Hz), 1.26 (68H, bs), 1.40-1.79 (10H, m), 1.99-2.07 (4H, m), 2.60 (1H, bs, OH), 3.17-3.90 (24H, m, containing two 3H, s, at 3.28 and 3.39 ppm), 4.05 (1H, m), 4.20-4.30 (4H, m), 4.35 (1H, d, J=7.8 Hz), 4.53-4.60 (8H, m), 4.92 (1H, d, J=3.7 Hz), 5.21-5.24 (4H, m), 5.30-5.40 (8H, m), 5.89-6.00 (4H, m).

FABMS m/z: [M+H]⁺, 1499 [M+Na]⁺.

HRFABMS; Calcd. for C₆₀H₁₅₀O₁₉P₂Na: 1500.0144. Found: 1500.0145.

2-(ジアリルホスホノオキシ)エチル 2, 3-ジ-オードデシル-6-O-{6-O-メチル-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-O-[(Z)-11-オクタデセニル]-4-O-ジアリルホスホノ-α-D-グルコピラノシル}-α-D-グルコピラノシドの物理恒数:

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (12H, t, J=6.6 Hz), 1.26 (68H, bs), 1.40-1.79

(10H, m), 1.99-2.07 (4H, m) 3.17-3.90 (24H, m, containing two 3H, s, at 3.28 and 3.39 ppm), 3.99 (1H, m), 4.20-4.30 (4H, m), 4.53-4.58 (8H, m), 4.88 (1H, d, J=3.7 Hz), 4.92 (1H, d, J=3.7 Hz), 5.20-5.30 (4H, m), 5.89-6.00 (4H, m).

5 FABMS m/z; 1499 [M+Na]⁺.

HRFABMS; Calcd. for C₈₀H₁₅₀O₁₉P₂Na: 1500.0144. Found: 1500.0121.

10 (2) 2-(ホスホノオキシ)エチル 2,3-ジ-O-ドデシル-6-O-{6-O-メチル-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-O-[(Z)-11-オクタデセニル]-4-O-ホスホノ-β-D-グルコピラノシル}-α-D-グルコピラノシド (第C c 2工程)

15 (1) で得られた2-(ジアリルホスホノオキシ)エチル 2,3-ジ-O-ドデシル-6-O-{6-O-メチル-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-O-[(Z)-11-オクタデセニル]-4-O-ジアリルホスホノ-β-D-グルコピラノシル}-α-D-グルコピラノシド(180 mg, 0.12 mmol)を乾燥 THF(10 mL)に溶かし、この溶液にトリエチルアミン(150 mg, 1.480 mmol)、ギ酸(120 mg, 2.700 mmol)、Pd(PPh₃)₄(40 mg, 0.255 mmol)及びトリフェニルホスフィン(40 mg, 0.152 mmol)を加え、窒素中 36°Cで 12 時間攪拌した。反応終了後、反応液をろ過し、減圧濃縮し、DEAE-セルロース 8g を詰めたカラム(溶出溶媒:クロロホルム-メタノール-水(2:3:1)の 0.05 mol/L 酢酸アンモニウム溶液)で精製することにより目的物の画分が得られた。画分を集め全体がクロロホルム-メタノール-水(1:1:1)の混合物となるようにクロロホルム及び 0.15 mol/L 塩酸水を加え、分液ロートで攪拌し、下層のクロロホルム層を集め減圧濃縮することにより蝶状の標記化合物(100 mg, 収率 67%)を得た。

20 IR ν_{max} (KBr) 2954, 2923, 2853, 1654 cm⁻¹.

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃+CD₃OD, 5:1) δ 0.88 (12H, t, J=6.6 Hz), 1.26 (68H, bs), 1.39-1.75 (10H, m), 1.75-1.90 (2H, m), 1.98-2.04 (4H, m), 3.23-4.85 (26H, m, containing two 3H, s at 3.28 and 3.39 ppm), 4.00-4.10 (2H, m),

4.10-4.30 (2H, m), 4.40 (1H, d, J=7.8 Hz), 4.94 (1H, d, J=3.7 Hz), 5.33-5.38 (2H, m).

FABMS (negative-ion) m/z; 1315 [M-H]⁻.

Anal Calcd for C₆H₁₃₄O₁₉P₂·5/2H₂O; C; 60.01, H; 10.31, P; 4.33, Found, C;

5 C; 59.93, H; 10.28, P; 4.55.

【実施例 1 1】

2-(ホスホノオキシ)エチル 2,3-ジ-オードデシル-6-O-{6-O-メチル-3-O-[(R)-3-メキシデシル]-2-O-[(Z)-1-1-オクタデセニル]-4-O-ホスホノ- α -D-グルコピラノシル}- α -D-グルコピラノシド (化合物番号 1 1 番、第 C c 2 工程)

実施例 1 0 (1) で得られた 2-(ジアリルホスホノオキシ)エチル 2,3-ジ-オードデシル-6-O-{6-O-メチル-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-2-O-[(Z)-1,1-オクタデセニル]-4-O-ジアリルホスホノ- α -D-グルコピラノシル}- α -D-グルコピラノシド (120 mg, 0.081 mmol) を用い、実施例 1 0 (2) と同様に反応させることにより蝶状の標記化合物 (90 mg, 収率 84%) を得た。

IR ν_{max} (KBr) 3480, 2955, 2852, 1654 cm⁻¹.

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃+CD₃OD, 5:1) δ 0.88 (12H, t, J=6.6 Hz), 1.26 (68H, br s), 1.39-1.70 (10H, m), 1.75-1.90 (2H, m), 1.98-2.04 (4H, m), 3.23-4.85 (26H, m, containing two 3H, s at 3.28 and 3.39 ppm), 4.00-4.25 (4H, m), 4.90 (1H, d, J=3.7 Hz), 4.99 (1H, d, J=3.7 Hz), 5.33-5.38 (2H, m).

FABMAS (negative ion) m/z; 1315 [M-H]⁻.

Anal Calcd for C₆H₁₃₄O₁₉P₂·H₂O; C; 60.01, H; 10.31, P; 4.33, Found, C; 59.93, H; 10.28, P; 4.55.

【実施例 1 2】

ホスホノ-6-O-{4-O-ホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-O-[(Z)-1,1-オクタデセノイル]-

β -D-グルコピラノシリル} - 3 - O - Dデシル - 2 - O - [(R) - 3 - ヒドロキシテトラデシル] - α , β -D-グルコピラノシド (化合物番号 12 番)

(1) (E) - 1 - プロペニル 4 - O - アリルオキシカルボニル - 2 - O - [(R) - 3 - (アリルオキシカルボニルオキシ) テトラデシル] - 3 - O - Dデシル - α - D-グルコピラノシド

参考例 11 で得られた (E) - 1 - プロペニル 4 - O - アリルオキシカルボニル - 2 - O - [(R) - 3 - (アリルオキシカルボニルオキシ) テトラデシル] - 6 - O - (t - プチルジメチルシリル) - 3 - O - Dデシル - α - D - グルコピラノシド (840 mg, 0.951 mmol) を塩化メチレン (5 mL) - アセトニトリル (10 mL) 混合溶媒に溶解し、この溶液に 48% フッ化水素水溶液 (200 mg) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応終了後、反応液を酢酸エチルで希釈し、これを飽和重曹水で洗浄し、硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: シクロヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1) で精製することにより標記化合物 (467 mg, 収率 64%) を得た。

IR ν_{max} (KBr) 3527, 2925, 2854, 1747, 1679 cm^{-1} .

400 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.88 (6H, t, $J=6.6$ Hz), 1.25 (36H, bs), 1.50-1.65 (7H, m), 1.87-1.92 (2H, m), 2.33 (1H, OH), 3.37 (1H, dd, $J=2.9, 9.5$ Hz), 3.55-3.81 (8H, m), 4.60-4.67 (4H, m), 4.72 (1H, m), 4.80 (1H, m), 5.13 (1H, d, $J=3.7$ Hz), 5.18 (1H, qd, $J=6.6, 12.5$ Hz), 5.25-5.40 (4H, m), 5.89-5.98 (2H, m), 6.16 (1H, qd, $J=1.5, 12.5$ Hz).

FABMS (positive-ion) m/z : 711 [M+H] $^+$, 791 [M+Na] $^+$.

HRFABMS; Calcd. for $\text{C}_{43}\text{H}_{76}\text{O}_1\text{Na}$: 791.5286. Found: 791.5281.

25

(2) 4 - O - アリルオキシカルボニル - 2 - O - [(R) - 3 - (アリルオキシカルボニルオキシ) テトラデシル] - 3 - O - Dデシル - D - グルコピラノース (第 B b 1 工程)

(1) で得られた (E) - 1 - プロペニル 4 - O - アリルオキシカルボニ

ル-2-0-[(R)-3-(アリルオキシカルボニルオキシ)テトラデシル]-3-0-ドデシル-D- α -グルコピラノシド(500 mg, 0.1651 mmol)をアセトニトリル(25 mL)に溶かし、この溶液に48%フッ化水素酸水溶液(1.46 mL)を加え、室温で16時間攪拌した。反応終了後、反応液を塩化メチレンで希釈し、飽和重曹水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製することにより油状の標記化合物(340 mg, 72%)を得た。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.86 (6H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 1.25 (360H, bs), 1.49-1.65 (4H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.39 (1H, m), 3.2 (1H, d; d, $J=2.9, 9.5\text{Hz}$), 3.60-4.00 (8H, m), 4.58-4.72 (5H, m), 4.80-4.90 (1H, m), 5.25-5.40 (4H, m), 5.88-6.00 (2H, m).

FABMS (positive-ion) m/z; 751 [M+Na] $^+$.

(3) 4-0-アリルオキシカルボニル-2-0-[(R)-3-(アリルオキシカルボニルオキシ)テトラデシル]-3-0-ドデシル-6-0-{4-0-ジアリルホスホノ-3-0-[(R)-3-メトキシデシル]-6-0-メチル-2-0-[(Z)-11-オクタデセノイル]- β -D-グルコピラノシル}-D-グルコピラノース(第Ca1工程)

実施例1(3)で得られたトリクロロアセトイミドイル 4-0-ジアリルホスホノ-3-0-[(R)-3-メトキシデシル]-6-0-メチル-2-0-[(Z)-11-オクタデセノイル]- α -D-グルコピラノシド(666 mg, 0.700 mmol)及び(2)で得られた4-0-アリルオキシカルボニル-2-0-[(R)-3-(アリルオキシカルボニルオキシ)テトラデシル]-3-0-ドデシル-D-グルコピラノース(520 mg, 0.700 mmol)を塩化メチレン(20 mL)に溶かし、この溶液にモレキュラーシーブス4A(400 mg)を加え、窒素中室温で20分間攪拌した後、AgOTf(20 mg, 0.070 mmol)を加え、窒素中室温で20分間攪拌した。反応終了後、反応液を塩化メチレンで希釈し、重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られ

た残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒:シクロヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製することによりガム状の標記化合物(520 mg, 収率 52%)を得た。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (12H, t, $J=6.6$ Hz), 1.25 (66H, bs), 1.40-1.90

5 (13H, m), 1.92-2.02 (4H, m), 2.30-2.42 (2H, m), 3.20-3.90 (20H, m, containing 3H, s, at 3.17 ppm and 3H, s, at 3.37 ppm), 4.10-4.70 (14H, m), 4.80-4.99 (2H, m), 5.20-5.4 (11Hm), 5.89-6.00 (4H, m).

FABMS (positive-ion) m/z : 1521 [M+Na] $^+$.

HRFABMS: Calcd. for $\text{C}_{82}\text{H}_{147}\text{O}_{21}\text{PNa}$: 1522.007. Found: 1522.0068.

10

(4) ジアリルホスホノ 4-0-アリルオキシカルボニル-2-0-[(R)-3-(アリルオキシカルボニルオキシ)テトラデシル]-3-0-ドデシル-6-0-{4-0-ジアリルホスホノ-3-0-[(R)-3-メトキシデシル]-6-0-メチル-2-[(Z)-11-オクタデセノイル]- β -D-グルコピラノシリル}- α , β -D-グルコピラノシド(第Ca2工程)

(3) で得られた4-0-アリルオキシカルボニル-2-0-[(R)-3-(アリルオキシカルボニルオキシ)テトラデシル]-3-0-ドデシル-6-0-{4-0-ジアリルホスホノ-3-0-[(R)-3-メトキシデシル]-6-0-メチル-2-0-[(Z)-11-オクタデセノイル]- β -D-グルコピラノシリル}-D-グルコピラノース(430 mg, 0.287 mmol)を塩化メチレン(60 mL)に溶かし、この溶液に硫酸ナトリウム(900 mg)、1H-テトラゾール(84.3 mg, 1.2 mmol)及びジアリルジイソプロピルホスホルアミダイト(105 mg, 0.43 mmol)を加え、窒素気流下室温で30分間攪拌した。反応終了後、

25 反応液をそのままシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製することにより油状のホスファイト(500 mg)を得た。

このホスファイトをTHF(25 mL)に溶かし、この溶液に30%過酸化水素(500 mg)を加え、氷冷下30分間攪拌した。反応終了後、反応液を酢酸エチルで希釈し、10%ハイポ水及び食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃

縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル=3/2）で精製することにより油状の標記化合物(430 mg, 収率90%)を得た。

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.80-1.90 (12H, m), 1.26 (66H, bs), 1.40-1.75 (10H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 1.99-2.05 (4H, m), 2.25-2.50 (2H, m), 3.18-3.90 (221H, m, containing two 3H, s at 3.27 and 3.38 ppm), 4.00 (1H, m), 4.20-4.405 (21H, m), 4.56-4.63 (11H, m), 4.70-5.05 (2H, m), 5.23-5.43 (2H, m), 5.86-5.98 (5H, m).

FABMS (positive-ion) m/z; 1681 [M+Na]⁺.

10

(5) ホスホノ-6-O- {4-O-ホスホノ-3-O- [(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2- [(Z)-11-オクタデセノイル]-β-D-グルコピラノシル} -3-O-ドデシル-2-O- [(R)-3-ヒドロキシテトラデシル]-α, β-D-グルコピラノシド (第Ca3工程)

(4) で得られたジアリルホスホノ-4-O-アリルオキシカルボニル-2-O- [(R)-3-(アリルオキシカルボニルオキシ)テトラデシル]-3-O-ドデシル-6-O- {4-O-ジアリルホスホノ-3-O- [(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2- [(Z)-11-オクタデセノイル]-β-D-グルコピラノシル}-α, β-D-グルコピラノシド (180 mg, 0.090 mmol)を乾燥 THF (10 mL)に溶かし、この溶液にトリフェニルホスフィン (30 mg, 0.114 mmol)、トリエチルアミン (111 mg, 1.099 mmol)、辛酸 (93 mg, 2.020 mmol) 及び Pd(PPh₃)₄ (30 mg, 0.026 mmol)を加え、窒素中 36°Cで 12 時間攪拌した。反応終了後、反応液をろ過し、減圧濃縮し、DEAE-セルロース 8g を詰めたカラム(溶出溶媒:クロロホルム-メタノール-水(2:3:1)の 0.05 mol/L 酢酸アンモニウム溶液)で精製することにより目的物の画分が得られた。画分を集め全体がクロロホルム-メタノール-水(1:1:1)の混合物となるようにクロロホルム及び 0.15 mol/L 塩酸水を加え、分液ロートで攪拌し、下層のクロロホルム層を集め減圧濃縮すると蝶状の標記化合物 (90 mg, 収率 75%)を得た。

IR ν_{max} (KBr) 3506 (w), 3345 (w), 2923, 2853, 1720, 1465, 1466 cm⁻¹.

400 MHz ^1H NMR ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, 5:1) δ 0.86-0.90 (12H, m), 1.27 (66H, bs), 1.40-1.80 (12H, m), 2.00-2.08 (4H, m), 2.24-2.28 (2H, m), 3.13-4.06 (26H, m, containing two 3H, s at 3.30 and 3.40 ppm), 4.2-4.4 (1H, m), 4.45-4.59 (1H, m), 4.92-4.97 (1H, m), 5.34-5.38 (2H, m).

5 FABMS (negative-ion) m/z : 1329 [$\text{M}-\text{H}$] $^-$, 1322.

Anal. Calcd for $\text{C}_{88}\text{H}_{132}\text{O}_{20}\text{P}_2\cdot 3\text{H}_2\text{O}$: C, 58.99; H, 10.00; P, 4.23. Found: C, 58.94; H, 10.04; P 4.47.

【実施例 13】

10 ホスホノ-6-O-{4-O-ホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-O-[(Z)-11-オクタデセニル]- β -D-グルコピラノシリル}-3-O-ドデシル-2-O-[(R)-3-ヒドロキシテトラデシル]- α , β -D-グルコピラノシド (化合物番号 13 番)
(1) (E)-1-プロペニル 4-O-アリルオキシカルボニル-6-O-{4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-O-[(Z)-11-オクタデセニル]- β -D-グルコピラノシリル}-3-O-ドデシル-2-O-[(R)-3-(アリルオキシカルボニルオキシ)テトラデシル]- α -D-グルコピラノシド及び (E)-1-プロペニル 4-O-アリルオキシカルボニル-6-O-{4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-O-[(Z)-11-オクタデセニル]- α -D-グルコピラノシリル}-3-O-ドデシル-2-O-[(R)-3-(アリルオキシカルボニルオキシ)テトラデシル]- α -D-グルコピラノシド (第 Cf 1 工程)

25 実施例 1 (3) に準じて得られるトリクロロアセトイミドイル 4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-O-[(Z)-11-オクタデセノイル]- α , β -D-グルコピラノシド (760 mg 0.840 mmol) 及び実施例 12 (1) で得られた (E)-1-プロペニル 4-O-アリルオキシカルボニル-2-O-[(R)-3-(アリルオキシカルボニルオキシ)テトラデシル]-3-O-ドデシル- α -D-グルコ

ビラノシド(645 mg, 0.840 mmol)を塩化メチレン(50 mL)に溶かし、この溶液にモレキュラーシーブス4 A(400 mg)及びAgOTf(21 mg, 0.0840 mmol)を加え、窒素中室温で60分間攪拌した。反応終了後、反応液を塩化メチレンで希釈し、重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=4/1)で精製することによりガム状の標記化合物(E) - 1-プロペニル 4-O-アリルオキシカルボニル-6-O-{4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-O-[(Z)-11-オクタデセニル]-β-D-グルコピラノシル} - 3-O-ドデシル-2-O-[(R)-3-(アリルオキシカルボニルオキシ)テトラデシル]-α-D-グルコピラノシド(400 mg, 収率32%)及び(E) - 1-プロペニル 4-O-アリルオキシカルボニル-6-O-{4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-O-[(Z)-11-オクタデセニル]-α-D-グルコピラノシル} - 3-O-ドデシル-2-O-[(R)-3-(アリルオキシカルボニルオキシ)テトラデシル]-α-D-グルコピラノシド(460 mg, 収率37%)を得た。

(E) - 1-プロペニル 4-O-アリルオキシカルボニル-6-O-{4-O-ジアリルホスホノ-3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-O-[(Z)-11-オクタデセニル]-β-D-グルコピラノシル} - 3-O-ドデシル-2-O-[(R)-3-(アリルオキシカルボニルオキシ)テトラデシル]-α-D-グルコピラノシドの物理恒数:

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (12H, t, J=6.6 Hz), 1.25 (66H, bs), 1.40-1.80 (13H, m, containing 3H, dd, J=1.5, 6.6 Hz at 1.55 ppm), 1.82-1.89 (2H, m), 1.98-2.02 (4H, m) 3.1-3.2 (2H, m), 3.22-3.79 (20H, m, containing 3H, s, at 3.28 ppm, and 3H, s, at 3.37 ppm), 3.8-4.0 (4H, m), 4.19-4.3 (2H, m), 4.53-4.87 (12H, m), 5.03-5.4 (12H, m), 5.88-5.97 (4H, m), 6.13 (1H, qd, J=1.5, J=12.5 Hz).

FABMS (positive-ion) m/z: [M+Na₊] 1547⁺.

HRFABMS: Calcd. for C₈₅H₁₆₃O₂₀PNa: 1500.0591 Found: 1548.0624.

(E) - 1 - プロペニル 4 - O - アリルオキシカルボニル - 6 - O - { 4 - O - ジアリルホスホノ - 3 - O - [(R) - 3 - メトキシデシル] - 6 - O - メチル - 2 - O - [(Z) - 11 - オクタデセニル] - α - D - グルコピラノシル } - 3 - O - ドデシル - 2 - O - [(R) - 3 - (アリルオキシカルボニルオキシ) テトラデシル] - α - D - グルコピラノシドの物理恒数：

5 400 MHz 1 H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (12H, t, $J=6.6$ Hz), 1.25 (66H, bs), 1.40-1.80 (13H, m, containing 3H, dd, $J=1.5, 6.6$ Hz at 1.55 ppm), 1.82-2.02 (6H, m), 3.22-4.0 (22H, m, containing 3H, s, at 3.28 ppm, and 3H, s, at 3.37 ppm), 4.23 (1H, m), 4.53-4.88 (12H, m), 5.03-5.4 (12H, m), 5.89-5.98 (4H, m), 10 6.13 (1H, qd, $J=1.5, 12.5$ Hz, NH).

FABMS (positive-ion) m/z ; [M+Na $^+$] 1547 ‡ .

HRFABMS; Calcd. for $\text{C}_{85}\text{H}_{153}\text{O}_{20}\text{PNa}$: 1548.0590, Found: 1548.0582.

(2) 4 - O - アリルオキシカルボニル - 2 - O - [(R) - 3 - (アリルオキシカルボニルオキシ) テトラデシル] - 3 - O - ドデシル - 6 - O - { 4 - O - ジアリルホスホノ - 3 - O - [(R) - 3 - メトキシデシル] - 6 - O - メチル - 2 - O - [(Z) - 11 - オクタデセニル] - β - D - グルコピラノシル } - D - グルコピラノース (第C f 2 工程)

(1) で得られた (E) - 1 - プロペニル 4 - O - アリルオキシカルボニル - 6 - O - { 4 - O - ジアリルホスホノ - 3 - O - [(R) - 3 - メトキシデシル] - 6 - O - メチル - 2 - O - [(Z) - 11 - オクタデセニル] - β - D - グルコピラノシル } - 3 - O - ドデシル - 2 - O - [(R) - 3 - (アリルオキシカルボニルオキシ) テトラデシル] - α - D - グルコピラノシド (370 mg, 0.242 mmol) を THF (20 mL) 及び水 (0.5 mL) に溶かし、この溶液にヨウ素 (92.5 mg, 0.365 mmol) を加え、室温で 4 時間搅拌した。反応終了後、反応液を酢酸エチルで希釈し、チオ硫酸ナトリウム水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン / 酢酸エチル = 3 / 1) で精製することによりガム状の標記化合物 (250 mg, 収率 69%) を得た。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.86-0.89 (12H, m), 1.25 (66H, bs), 1.40-2.02 (17H, m, containing OH), 3.10-3.90 (20H, m, containing 3H, s, at 3.17 ppm, and 3H, s, at 3.37 ppm) 4.0-4.70 (14H, m), 4.81 (1H, m), 5.18-5.42 (11H, m), 5.89-6.00 (4H, m).

5 FABMS (positive-ion) m/z: 1507 [M+Na] $^+$.

HRFABMS; Calcd. for $\text{C}_{82}\text{H}_{149}\text{O}_{20}\text{PNa}$; 1508.0277. Found; 1508.0294.

10 (3) ジアリルホスホノ 4-0-アリルオキシカルボニル-2-0-[(R)-3-(アリルオキシカルボニルオキシ)テトラデシル]-3-0-ドデシル-6-0-{4-0-ジアリルホスホノ-3-0-[(R)-3-メトキシデシル]-6-0-メチル-2-0-[(Z)-11-オクタデセニル]- β -D-グルコピラノシル}- α , β -D-グルコピラノシド(第Ca2工程)

15 (2) で得られた4-0-アリルオキシカルボニル-2-0-[(R)-3- (アリルオキシカルボニルオキシ)テトラデシル]-3-0-ドデシル-6-0-{4-0-ジアリルホスホノ-3-0-[(R)-3-メトキシデシル]-6-0-メチル-2-0-[(Z)-11-オクタデセニル]- β -D-グルコピラノシル}-D-グルコピラノース(250 mg, 0.168 mmol)を塩化メチレン(30 mL)に溶かし、この溶液に硫酸ナトリウム(540 mg)、1H-テトラゾール(51 mg, 0.700 mmol)及びジアリルジイソプロピルホスホルアミダイト(64 mg, 0.250 mmol)を加え、窒素気流下室温で30分間攪拌した。反応終了後、反応液をそのままシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=3/1)で精製することにより油状のホスファイト(268 mg)を得た。

20 得られたホスファイトをTHF(25 mL)に溶かし、この溶液に30%過酸化水素(500 mg)を加え、氷冷下30分間攪拌した。反応終了後、反応液を酢酸エチルで希釈し、10%ハイポ水及び食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製することにより油状の標記化合物のアノマー混合物(240 mg, 収率86%)を得た。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.80-1.90 (12H, m), 1.26 (66H, bs), 1.40-1.70 (10H, m), 1.70-1.80 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 1.90-205 (4H, m), 3.10 (1H, m), 3.27 (3H, s), 3.33 (1H, m), 3.38 (3H, m), 3.40-390 (14H, m), 4.1-4.2 (1H, m), 4.25 (1H, m), 4.40-4.80 (14H, m), 5.1 (1H, m) 5.19-5.40 (14H, m), 5.86-5.98 (6H, m).

FABMS (positive-ion) m/z : 1667 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

HRFABMS, $\text{C}_{88}\text{H}_{158}\text{O}_{23}\text{P}_2$ Calcd. for: 1668.0567. Found: 1668.0590.

(4) ホスホノ 6-O- {4-O-ホスホノ-3-O- [(R)-3-Metキシデシル]-6-O-メチル-2-O- [(Z)-11-オクタデセニル]- β -D-グルコピラノシリル} -3-O-ドデシル-2-O- [(R)-3-ヒドロキシテトラデシル]- α , β -D-グルコピラノシド (第Ca3工程)

(3) で得られたジアリルホスホノ 4-O-アリルオキシカルボニル-2-O- [(R)-3-(アリルオキシカルボニルオキシ) テトラデシル]-3-O-ドデシル-6-O- {4-O-ジアリルホスホノ-3-O- [(R)-3-Metキシデシル]-6-O-メチル-2-O- [(Z)-11-オクタデセニル]- β -D-グルコピラノシリル} - α , β -D-グルコピラノシド(アノマー混合物, 150 mg, 0.091 mmol)を乾燥 THF(20 mL)に溶かし、この溶液にトリフェニルホスフィン(30 mg, 0.114 mmol)、トリエチルアミン(111 mg, 1.09 mmol)、ギ酸(93 mg, 2.02 mmol)及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (30 mg, 0.026 mmol)を加え、窒素中 36°Cで 12 時間攪拌した。反応終了後、反応液をろ過し、減圧濃縮し、DEAE-セルロース 8g を詰めたカラム (溶出溶媒: クロロホルム-メタノール-水(2:3:1)の 0.05 mol/L 酢酸アンモニウム溶液) で精製することにより目的物の画分が得られた。画分を集め全体がクロロホルム-メタノール-水(1:1:1)の混合物となるようにクロロホルムと 0.15 mol/L 塩酸水を加え、分液ロートで攪拌し、下層のクロロホルム層を集め減圧濃縮すると蝶状の標記化合物のアノマー混合物(88 mg, 収率 73%)を得た。

IR ν_{max} (KBr) 3291 (w), 3076 (w), 2925, 2853, 1628, 1554, 1466 cm^{-1} .

400 MHz ^1H NMR ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, 5:1) δ 0.86-0.90 (12H, m), 1.27 (62H, bs), 1.40-1.75 (12H, m), 1.99-2.03 (4H, m), 2.20-2.26 (2H, m), 3.23-4.12 (26H, m, containing two 3H, s at 3.30 and 3.40 ppm), 4.76 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 5.33-5.39 (2H, m), 5.71 (1H, dd, $J=3.3$, 7.0 Hz).

5 FABMS (negative-ion) m/z ; 1315.

Anal. Calcd for $\text{C}_{68}\text{H}_{134}\text{O}_{19}\text{P}_2\cdot 3\text{H}_2\text{O}$: C; 59.52, H; 9.93, P; 4.42. Found: C; 59.94, H; 10.29, P; 4.52.

[参考例 11]

10 (E) - 1 - プロペニル 4 - O - アリルオキシカルボニル - 2 - O - [(R) - 3 - (アリルオキシカルボニルオキシ) テトラデシル] - 6 - O - (t - ブチルジメチルシリル) - 3 - O - デシル - α - D - グルコピラノシド (1) 1, 2 : 5, 6 - ジ - O - イソプロピリデン - 3 - O - デシル - α - D - グルコフラノース

15 1, 2 : 5, 6 - ジ - O - イソプロピリデン - α - D - グルコフラノース (17.0 g, 65.31 mmol) 及び 1 - (メタンスルフォニルオキシ) デカン (15.34 g, 64.90 mmol) を DMF (65 mL) に溶解し、その溶液に水素化ナトリウム (55% 分散油, 3.40 mg, 77.92 mmol) を氷冷下加えた。0 °C で 15 分間及びその後室温一夜攪拌した。その後、反応液に氷冷下メタノールを加え水素化ナトリウムを分解し、酢酸エチルで希釈した。この溶液を水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: シクロヘキサン / 酢酸エチル = 9 / 1、更に 4 / 1) で精製することにより油状の標記化合物 (22.5 g, 収率 98%) を得た。

IR ν_{max} (film) 2987, 2928, 2857 cm^{-1} .

25 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (3H, t, $J=6.6$ Hz), 1.27 (14H, bs), 1.32 (3H, s), 1.36 (3H, s), 1.43 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.55-1.58 (2H, m), 3.52 (1H, m), 3.59 (1H, m), 3.86 (1H, d, $J=3.7$ Hz), 3.99 (1H, dd, $J=5.9$, 8.8 Hz), 4.08 (1H, d, $J=5.9$ Hz), 4.11 (1H, t, $J=6.6$ Hz), 4.14 (1H, m), 4.31 (1H, m), 4.53 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 5.88 (1H, d, $J=4.4$ Hz).

(2) アリル 3-オーデシル- α -D-グルコピラノシド

(1) で得られた化合物(20.6 g)を2%塩酸を含むアリルアルコール(300 mL)に加え15分間還流した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒:シクロヘキサン/酢酸エチル=1/1、更に1/3)で精製することにより、油状の標記化合物(14.6 g、収率98%、a,b-混合物)を得た。標記化合物を更に精製することなく次の反応に使用した。

(3) アリル 3-オーデシル-4, 6-オ-イソプロピリデン- α , β -D-グルコピラノシド

(2) で得られた化合物(1.20 g, 3.33 mmol)をDMF(2.5 mL)に溶かし、この溶液に、2, 2-ジメトキシプロパン(2.5 mL)及びp-TsOH(50 mg)を加え、室温で6時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒:シクロヘキサン/酢酸エチル=3/1)で精製することにより、油状の標記化合物である α 体(902 mg、収率68%)及び β 体(293 mg、収率22%)を得た。

α 体:

400 MHz 1 H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.26 (14H, bs), 1.41 (3H, s), 1.49 (3H, s), 1.53-1.60 (2H, m), 2.27 (1H, d, J=7.3 Hz, OH), 3.46-3.86 (8H, m), 4.04 (1H, m), 4.21 (1H, m), 4.92 (1H, d, J=3.7 Hz), 5.22-5.35 (2H, m), 5.93 (1H, m).

β 体:

400 MHz 1 H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.26 (14H, bs), 1.41 (3H, s), 1.49 (3H, s), 1.55-1.60 (2H, m), 2.29 (1H, d, J=2.2 Hz, OH), 3.25 (1H, m), 3.31 (1H, t, J=8.8 Hz), 3.45 (1H, m), 3.59-3.67 (2H, m), 3.75-3.82 (2H, m), 3.91 (1H, dd, J=5.1, 11.0 Hz), 4.14 (1H, dd, J=6.2, 12.8 Hz), 4.35 (1H, dd, J=5.1, 12.5 Hz), 4.40 (1H, d, J=8.1 Hz), 4.92 (1H, d, J=3.7 Hz), 5.20-5.35 (2H, m), 5.93 (1H, m).

(4) アリル 2-O- [(R)-3-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)テトラデシル]-3-O-デシル-4, 6-O-イソプロピリデン- α -D-グルコピラノシド

5 (3) で得られた α 体 (4.58 g, 11.45 mmol) 及び (R)-3-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-(メチルスルフォニルオキシ)テトラデカン (4.84 g, 11.45 mmol) を DMF (3 mL) に溶かし、この溶液に水素化ナトリウム (55% 分散油, 1.50 g, 34.38 mmol) を加えた。反応液を室温で一夜、更に 50°C で 2 時間攪拌した後、氷冷下反応液にメタノールを加え水素化ナトリウムを分解した後、酢酸エチルで希釈した。この溶液を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: シクロヘキサン/酢酸エチル = 9/1) で精製することにより油状の標記化合物 (5.60 g, 収率 67%) を得た。

15 400 MHz 1 H NMR (CDCl_3) δ 0.04 (6H, s), 0.878 (9H, s), 0.88 (6H, t, J =6.6 Hz), 1.26 (32H, bs), 1.39-1.59 (10H, m, containing 3H, s at d 1.41 ppm and 3H, s at d 1.48 ppm), 1.67-1.77 (2H, m), 3.29 (1H, dd, J =3.7, 8.8 Hz), 3.45-3.85 (10H, m), 4.04 (1H, dd, J =6.6, 12.5 Hz), 4.18 (1H, dd, J =5.1, 12.5 Hz), 4.92 (1H, d, J =3.7 Hz), 5.20-5.34 (2H, m), 5.92 (1H, m). FABMS (positive-ion) m/z , 727 [M+H] $^+$.

20

(5) アリル 2-O- [(R)-3-ヒドロキシテトラデシル]-3-O-デシル- α -D-グルコピラノシド

25 (4) で得られた化合物 (500 mg, 0.688 mmol) をメタノール (10 mL) に溶かし、この溶液にパラトルエンスルホン酸 (24 mg) を加え、40 分間室温で攪拌し、減圧濃縮した後酢酸エチルで希釈した。この溶液を重曹水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: シクロヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製することにより標記化合物 (217 mg, 収率 58%) を得た。

IR ν_{max} (KBr) 3358 (broad), 3270 (broad), 2921, 2850, 1466 cm^{-1} .

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (6H, t, $J=6.6$ Hz), 1.26 (32H, bs), 1.40-1.73 (6H, m), 1.93 (1H, t, $J=6.5$ Hz, OH), 2.44 (1H, d, $J=2.2$ Hz, OH), 2.93 (1H, bs, OH), 3.30 (1H, dd, $J=3.7$, 9.5 Hz), 3.50-3.92 (10H, m), 4.05 (1H, m), 4.20 (1H, m), 5.01 (1H, d, $J=3.7$ Hz), 5.22-5.34 (2H, m), 5.95 (1H, m).

5 FABMS (positive-ion) m/z , 573 [M+H] $^+$, 595 [M+Na] $^+$.

HRFABMS, Calcd. for $\text{C}_{33}\text{H}_{64}\text{O}_7\text{Na}$: 595.4550. Found: 595.4541.

(6) (E) - 1 - プロペニル 2 - O - [(R) - 3 - ヒドロキシテトラデシル] - 3 - O - デシル - α - D - グルコピラノシド

10 (5) で得られた化合物 (210 mg, 0.367 mmol) をテトラヒドロフラン (THF, 4 mL) に溶かし、この溶液に水素で活性化した $\text{Ir}[\text{C}_8\text{H}_{12}(\text{MePh}_2\text{P})_2]\text{PF}_6$ (5 mg) を加え、室温で一夜攪拌した後、減圧濃縮することにより標記化合物 (210 mg, 定量的)を得た。得られた標記化合物は精製せず、次の反応に使用した。

15 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (6H, t, $J=6.6$ Hz), 1.26 (32H, bs), 1.41-1.73 (9H, m), 1.87 (1H, br, OH), 2.47 (1H, br, OH), 2.74 (1H, bs, OH), 3.32 (1H, m), 3.54-3.92 (10H, m), 5.17 (1H, d, $J=3.7$ Hz), 5.20 (1H, m), 6.19 (1H, $J=1.5$, 2.5 Hz).

FABMS (positive-ion) m/z , 573 [M+H] $^+$, 595 [M+Na] $^+$.

20 (7) (E) - 1 - プロペニル 6 - O - t - ブチルジメチルシリル - 3 - O - デシル - 2 - O - [(R) - 3 - ヒドロキシテトラデシル] - α - D - グルコピラノシド

(6) で得られた化合物 (200 mg, 0.349 mmol) を塩化メチレン (4 mL) に溶かし、この溶液に t - ブチルジメチルシリルクロライド (58 mg, 0.384 mmol) 及び DMAP (47 mg, 0.384 mmol) を加え、室温で一夜攪拌した後、そのままシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: シクロヘキサン / 酢酸エチル = 4 / 1) で精製することにより油状の標記化合物 (217 mg, 収率 90%)を得た。

IR ν_{max} (film) 3456 (broad), 2926, 2855, 1465 cm^{-1} .

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.08 (6H, s), 0.88 (6H, t, $J=6.6$ Hz), 0.90 (9H,

s), 1.26 (32H, bs), 1.40-1.75 (9H, m, containing 3H, d, $J=7.3$ Hz at 1.55 ppm), 2.75 (1H, bs, OH), 2.84 (1H, bs, OH), 3.30 (1H, m), 3.53-3.87 (10H, m), 5.14 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 5.20 (1H, m), 6.20 (1H, d, $J=12.5$ Hz).
FABMS (positive-ion) m/z , 687 [M+H]⁺, 709 [M+Na]⁺.

5 HRFABMS Calcd. for $C_{39}H_{78}O_7SiNa$: 709.5414. Found: 709.5393.

(8) (E) - 1 - プロペニル 4 - O - アリルオキシカルボニル - 2 - O - [(R) - 3 - (アリルオキシカルボニルオキシ) テトラデシル] - 6 - O - (t - プチルジメチルシリル) - 3 - O - デシル - α - D - グルコピラノ
10 シド

(7) で得られた化合物 (203 mg, 0.293 mmol) をトルエン (6 mL) に溶かし、この溶液にピリジン (0.50 g, 6.32 mmol) を加え、更に氷冷下トリホスゲン (200 mg, 0.674 mmol) を加え、10 分間激しく攪拌した。この反応液にアリルアルコール (0.60 g, 10.331 mmol) を加え、氷冷下 1 時間攪拌した。反応終了後、反応液を酢酸エチルで希釈し、重曹水及び飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウム乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: シクロヘキサン/酢酸エチル = 14/1) で精製することにより標記化合物と不明物の混合物 (325 mg)を得た。得られた標記化合物は、更に精製することなく次の反応に使用した。

20

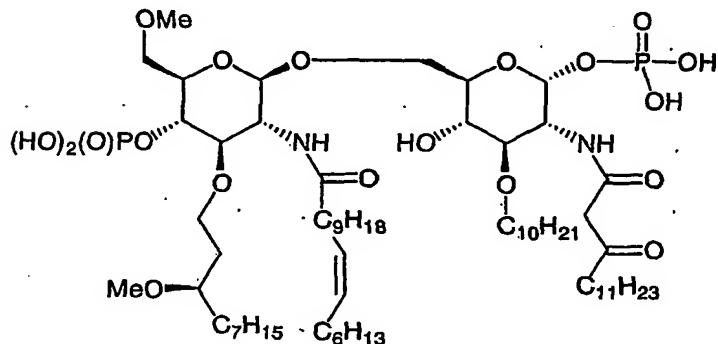
[試験例 1]

ヒト全血 TNF α 産生に対する抑制試験 (in vitro)

本試験は、Hartman らの方法 (D.A. Hartman, S.J. Ochalski and R.P. Carlson; The effects of antiinflammatory and antiallergic drugs on cytokine release after stimulation of human whole blood by lipopolysaccharide and zymosan A: Inflamm. Res., 44, 269 (1995)) に準じて行なった。

健常人のボランティアよりヘパリン存在下末梢血を採取した。全血 360 μ L を、被検化合物のジメチルスルホキシド溶液 20 μ L を予め添加した 96-well ブロックに加え、更に刺激剤としてリポ多糖 (LPS) (E. coli 026:B6 由

来、SIGMA 社) (終濃度 10 ng/mL) 20 μ L を添加後よく混和し、37°C、5% CO₂ の条件下で 6 時間培養を行なった。培養終了後、4 °C に冷却して反応を止め、直ちに 2000 rpm の条件で 15 分間遠心し、上清の血漿を分離回収した。血漿中に産生、放出された TNF α は酵素免疫測定 (ELISA) キット (Biosource 社) で測定した。被検化合物存在下及び非存在下のサイトカイン産生量より抑制率を求めた。これら平均抑制率に基づいて、最小二乗法により IC₅₀ 値を求めた。その結果を表 1 に示す。なお、比較として、米国特許 5935938 号公報に記載の化合物を比較化合物として用い、試験化合物と同様に IC₅₀ 値を求めた。比較化合物の構造式を示す。



10

[表 1]

試験化合物	IC ₅₀ (nM)
化合物 1	0.49
化合物 2	0.51
化合物 3	0.65
比較化合物	0.97

[試験例 2]

ヒト全血 TNF α 産生に対する抑制試験 (in vitro)

本試験は、試験例 1 と同様に行った。得られた結果を表 2 ~ 3 に示す。なお、比較化合物についても試験例 1 と同様の比較化合物を用いた。

5 [表 2]

試験化合物	I C ₅₀ (nM)
化合物 8	0.06
比較化合物	2.94

15 [表 3]

試験化合物	I C ₅₀ (nM)
化合物 9	0.83
比較化合物	8.24

[試験例 3]

マウス TNF α 産生に対する抑制活性試験 (in vivo)

25 本試験は、Y. Endo らの方法 (British Journal of Pharmacology 128, 5-12 (1999)) に準じて行った。

リポポリサッカライド (LPS) に対して感受性が強いことが知られている C3H/HeN マウス (雄、7 週齢) を 1 群 5 匹で使用した。ガラクトサミン (GalN, 1 g/5mL) 及び LPS (0.05 mg/5mL) は生理食塩水でそれぞれ溶解した後、等量で

混合して GaIN·LPS 溶液を調製した。調製した GaIN·LPS 溶液は 10 mL/kg の割合で尾静脈内注射した。試験化合物は 0.1% トリエチルアミン水溶液に溶解し、GaIN·LPS 溶液注射とほぼ同時に 10 mL/kg の割合で尾静脈内注射した。GaIN·LPS 溶液注射 1 時間後にエーテル麻酔下、マウス下行大静脈より血液を採取し、血漿を分離した。血漿中の TNF α 產生量は市販の TNF α ELISA キットを用いて測定した。試験化合物の TNF α 產生抑制活性は、GaIN·LPS 注射により產生された TNF α に対する抑制率として算出した。各個体での抑制率と投与量からの回帰直線を求め、この回帰直線から IC_{50} 値（50% の抑制率を示す投与量）を算出した。試験結果を表 4～6 に示す。

10

[表 4]

試験化合物	I D ₅₀ (mg/kg)
化合物 1	0.45
化合物 2	<0.2
化合物 3	0.96
比較化合物	2.12

[表 5]

試験化合物	I D ₅₀ (mg/kg)
化合物 8	0.55
比較化合物	3.28

[表 6]

試験化合物	I D ₅₀ (mg/kg)
化合物 9	<0.2
比較化合物	1.82

10

[試験例 4]

マウス致死に対する救命試験 (in vivo)

本試験は、H. Takada らの方法 (The Journal of Infectious Diseases 162, 428-434 (1990)) に準じて行なった。

15 GaIN・LPS 溶液注射 72 時間後のマウスの生死を観察し、生存率を算出した。使用したマウスの系統、週齢、性別、GaIN・LPS および化合物投与液の調製法、投与経路とタイミング等は試験例 3 に準じて行なった。なお、本試験は 1 群 8 匹のマウスを使用した。試験結果を表 7 ~ 9 に示す。

20

[表 7]

72 時間後のマウスの生存率(%)				
投与量 (mg/kg)	試験化合物 :	化合物 2	化合物 3	比較化合物
0.3		38	50	25
1		75	100	63
3		100	100	100

[表 8]

72 時間後のマウスの生存率(%)			
5	投与量 (mg/kg)	試験化合物 :	化合物 8 比較化合物
	0.3	50	50
	1	75	75
10	3	100	50

[表 9]

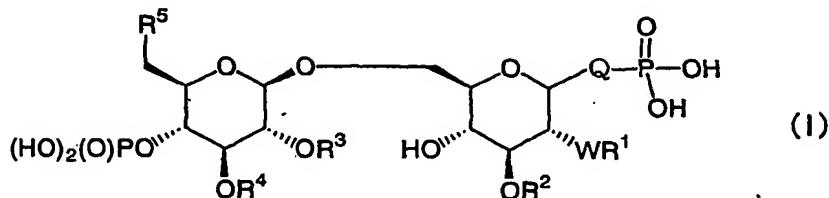
15	72 時間後のマウスの生存率(%)		
	投与量 (mg/kg)	試験化合物 :	化合物 9 比較化合物
	0.3	13	13
20	1	38	0
	3	100	25

産業上の利用可能性

25 本発明の化合物は、優れたマクロファージ活性抑制作用を有し、抗炎症剤、抗自己免疫疾患剤、免疫抑制剤、抗敗血症剤又は冠動脈バイパス形成術後の予後改善剤として有用である。

請求の範囲

1. 下記一般式



〔式中、Qは、酸素原子、C₁—C₃アルキレン基、基-O-Alk-又は基-O-Alk-O-
5 (但し、AlkはC₁—C₃アルキレン基を示す。)であり、

Wは、酸素原子又は基-NH-を示し、

R¹ (Wが基-NH-である場合)は、下記置換基群Aから選択された一種以上の基で置換されていてもよいC₁—C₂₀アルカノイル基、下記置換基群Aから選択された一種以上の基で置換されていてもよいC₃—C₂₀アルケノイル基又は下記置換基群Aから選択された一種以上の基で置換されていてもよいC₃—C₂₀アルキノイル基を示し、
10

R¹ (Wが酸素原子である場合)、R²、R³及びR⁴は、同一又は異なって、水素原子、下記置換基群Aから選択された一種以上の基で置換されていてもよいC₁—C₂₀アルキル基、下記置換基群Aから選択された一種以上の基で置換されていてもよいC₂—C₂₀アルケニル基、下記置換基群Aから選択された一種以上の基で置換されていてもよいC₂—C₂₀アルキニル基、下記置換基群Aから選択された一種以上の基で置換されていてもよいC₁—C₂₀アルカノイル基、下記置換基群Aから選択された一種以上の基で置換されていてもよいC₃—C₂₀アルケノイル基又は下記置換基群Aから選択された一種以上の基で置換されていてもよいC₃—C₂₀アルキノイル基を示し、
20

R⁵は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、オキソ基を有していてもよいC₁—C₆アルコキシ基、オキソ基を有していてもよいC₂—C₆アルケニルオキシ基又はオキソ基を有していてもよいC₂—C₆アルキニルオキシ基を示し、

置換基群Aは、ハロゲン原子、水酸基、オキソ基、オキソ基を有していてもよいC₁—C₂₀アルコキシ基、(C₁—C₂₀アルコキシ)C₁—C₂₀アルコキシ基、{(C₁—C₂₀アルコキシ)C₁—C₂₀アルコキシ}C₁—C₂₀アルコキシ基、オキ

ソ基を有していてもよい C_2-C_{20} アルケニルオキシ基、オキソ基を有していてもよい C_2-C_{20} アルキニルオキシ基、オキソ基を有していてもよい C_1-C_{20} アルカノイルオキシ基、オキソ基を有していてもよい C_3-C_{20} アルケノイルオキシ基及びオキソ基を有していてもよい C_3-C_{20} アルキノイルオキシ基からなる群である。] で表される化合物又はその薬理上許容しうる塩。

2. W が基-NH-であり、かつ、 R^1 が置換基群 A から選択された置換基を有してもよい、 C_8-C_{18} アルカノイル基又は C_8-C_{18} アルケノイル基である特許請求の範囲第 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容しうる塩。

10

3. W が基-NH-であり、かつ、 R^1 が置換基群 A から選択された置換基を有してもよい、 $C_{10}-C_{18}$ アルカノイル基又は $C_{10}-C_{18}$ アルケノイル基である特許請求の範囲第 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容しうる塩。

15

4. W が基-NH-であり、かつ、 R^1 が置換基群 A から選択された置換基を有してもよい、 $C_{12}-C_{18}$ アルカノイル基又は $C_{12}-C_{18}$ アルケノイル基である特許請求の範囲第 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容しうる塩。

20

5. W が酸素原子であり、かつ、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が、同一又は異なつて、置換基群 A から選択された置換基を有してもよい、 C_4-C_{18} アルキル基、 C_4-C_{18} アルケニル基、 C_4-C_{18} アルカノイル基又は C_4-C_{18} アルケノル基である特許請求の範囲第 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容しうる塩。

25

6. W が酸素原子であり、かつ、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が、同一又は異なつて、置換基群 A から選択された置換基を有してもよい、 C_8-C_{18} アルキル基、 C_8-C_{18} アルケニル基、 C_8-C_{18} アルカノイル基又は C_8-C_{18} アルケノル基である特許請求の範囲第 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容しうる塩。

7. W が酸素原子であり、かつ、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が、同一又は異なつ

て、置換基群Aから選択された置換基を有してもよい、C₁₀—C₁₈アルキル基、C₁₀—C₁₈アルケニル基、C₁₀—C₁₈アルカノイル基又はC₁₀—C₁₈アルケノル基である特許請求の範囲第1項に記載の化合物又はその薬理上許容しうる塩。

5

8. Wが酸素原子であり、かつ、R¹、R²、R³及びR⁴が、同一又は異なって、置換基群Aから選択された置換基を有してもよい、C₁₂—C₁₆アルキル基、C₁₂—C₁₆アルケニル基、C₁₂—C₁₆アルカノイル基又はC₁₂—C₁₆アルケノル基である特許請求の範囲第1項に記載の化合物又はその薬理上許容しうる塩。

10

9. Wが酸素原子であり、R¹及びR³が、同一又は異なって、置換基群Aから選択された置換基を有してもよい、C₁₂—C₁₆アルカノイル基又はC₁₂—C₁₆アルケノル基であり、かつ、R²及びR⁴が、同一又は異なって、置換基群Aから選択された置換基を有してもよい、C₁₂—C₁₆アルキル基又はC₁₂—C₁₆アルケニル基である特許請求の範囲第1項に記載の化合物又はその薬理上許容しうる塩。

15

10. Wが酸素原子であり、R¹及びR³が、同一又は異なって、置換基群Aから選択された置換基を有してもよい、デカノイル基、ドデカノイル基、テトラデカノイル基、ドセノイル基、テトラデセノイル基又はオクタデセノイル基であり、かつ、R²及びR⁴が、同一又は異なって、置換基群Aから選択された置換基を有してもよい、デシル基、ドデシル基、テトラデシル基、ドセニル基、テトラデセニル基又はオクタデセニル基である特許請求の範囲第1項に記載の化合物又はその薬理上許容しうる塩。

25

11. 置換基群Aから選択された置換基が、フッ素原子、水酸基、C₁—C₂₀アルコキシ基、C₁₂—C₁₄アルケニルオキシ基、C₁₂—C₁₄アルカノイルオキシ基又はC₁₂—C₁₄アルケノイルオキシ基である特許請求の範囲第1項乃至第

10 項のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容しうる塩。

12. 置換基群 A から選択された置換基が、ドデシルオキシ基、テトラデシルオキシ基、ドデセニルオキシ基、テトラデセニルオキシ基、ドデカノイルオキシ基、テトラデカノイルオキシ基、ドセノイルオキシ基、テトラデセノイルオキシ基又はオクタデセノイル基である特許請求の範囲第 1 項乃至第 10 項のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容しうる塩。

13. R^5 が、ハロゲン原子、水酸基又は無置換の $C_1 - C_6$ アルコキシ基である特許請求の範囲第 1 項乃至第 12 項のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容しうる塩。

14. R^5 が、フッ素原子、水酸基又はメトキシ基である特許請求の範囲第 1 項乃至第 12 項のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容しうる塩。

15. Q が、酸素原子である特許請求の範囲第 1 項乃至第 14 項のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容しうる塩。

16. Q が、ホスホノエチル基である特許請求の範囲第 1 項乃至第 14 項のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容しうる塩。

17. 右側グルコース又はグルコサミンの 1 位が α 位である特許請求の範囲第 1 項乃至第 16 項のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容しうる塩。

25 18. 特許請求の範囲第 1 項に記載の、
ホスホノ-3-O-デシル-2-デオキシ-6-O- {3-O-[(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-O-[(Z)-11-オクタデセノイル]-4-O-ホスホノ- β -D-グルコピラノシリル}-2-(3-O

キソテトラデカノイルアミノ) - α -D-グルコピラノシド、

ホスホノ 3-O-デシル-2-デオキシ-6-O- {3-O- [(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-O- [(Z)-11-オクタデセニル]-4-O-ホスホノ- β -D-グルコピラノシル} - 2- (3-Oキ

5 ソテトラデカノイルアミノ) - α -D-グルコピラノシド、

ホスホノ 3-O-デシル-2-デオキシ-6-O- {3-O- [(R)-3-メトキシデシル]-2-O- [(Z)-11-オクタデセノイル]-4-O-ホスホノ- β -D-グルコピラノシル} - 2- (3-Oキソテトラデカノ

イルアミノ) - α -D-グルコピラノシド、

10 ホスホノ 3-O-デシル-2-デオキシ-6-O- {3-O- [(R)-3-メトキシデシル]-2-O- [(Z)-11-オクタデセニル]-4-O-ホスホノ- β -D-グルコピラノシル} - 2- (3-Oキソテトラデカノイ

ルアミノ) - α -D-グルコピラノシド、

2- (ホスホノオキシ) エチル 3-O-デシル-2-デオキシ-6-O- {3-O- [(R)-3-メトキシデシル]-6-O-メチル-2-O- [(Z)-11-オクタデセノイル]-4-O-ホスホノ- β -D-グルコピラノ

シル} - 2- (3-Oキソテトラデカノイルアミノ) - α -D-グルコピラノシド、

2- (ホスホノオキシ) エチル 3-O-デシル-2-デオキシ-6-O- {3-O- [(R)-3-メトキ

20 シデシル]-6-O-メチル-2-O- [(Z)-11-オクタデセノイル]-4-O-ホスホノ- β -D-グルコピラノシル} - 2- (3-Oキソテトラデカノイルアミノ) - α -D-グルコピラノシド、

2- (ホスホノオキシ) エチル 6-O- {3-O- [(R)-3-メトキ

25 シデシル]-6-O-メチル-2-O- [(Z)-11-オクタデセノイル]-4-O-ホスホノ- β -D-グルコピラノシル} - 2, 3-ジ-O-ドデシ

ル- α -D-グルコピラノシド、

ホスホノ 3-O-デシル-6-O- {3-O- [(R)-3-メトキシデ

シル]-6-O-メチル-2-O- [(Z)-11-オクタデセノイル]-4-O-ホスホノ- β -D-グルコピラノシル} - 2-O- (3-Oキソテトラ

デカノイル) - α - D - グルコピラノシド、

ホスホノ 3 - O - デシル - 6 - O - { 3 - O - [(R) - 3 - メトキシデシル] - 2 - O - [(Z) - 11 - オクタデセノイル] - 4 - O - ホスホノ - β - D - グルコピラノシル} - 2 - O - (3 - オキソテトラデカノイル) - α

5 - D - グルコピラノシド、

2 - (ホスホノオキシ) エチル 2, 3 - ジ - O - ドデシル - 6 - O - { 6 - O - メチル - 3 - O - [(R) - 3 - メキシデシル] - 2 - O - [(Z) - 11 - オクタデセニル] - 4 - O - ホスホノ - β - D - グルコピラノシル} - α - D - グルコピラノシド若しくは

10 ホスホノ 6 - O - { 4 - O - ホスホノ - 3 - O - [(R) - 3 - メトキシデシル] - 6 - O - メチル - 2 - O - [(Z) - 11 - オクタデセニル] - β - D - グルコピラノシル} - 3 - O - ドデシル - 2 - O - [(R) - 3 - ヒドロキシテトラデシル] - α , β - D - グルコピラノシド、又はその薬理上許容しうる塩。

15

19. 特許請求の範囲第1項に記載の、

ホスホノ 3 - O - デシル - 6 - O - { 3 - O - [(R) - 3 - メトキシデシル] - 6 - O - メチル - 2 - O - [(Z) - 11 - オクタデセノイル] - 4 - O - ホスホノ - β - D - グルコピラノシル} - 2 - O - (3 - オキソテトラデカノイル) - α - D - グルコピラノシド若しくは

20 ホスホノ 3 - O - デシル - 6 - O - { 3 - O - [(R) - 3 - メトキシデシル] - 2 - O - [(Z) - 11 - オクタデセノイル] - 4 - O - ホスホノ - β - D - グルコピラノシル} - 2 - O - (3 - オキソテトラデカノイル) - α - D - グルコピラノシド若しくは

ホスホノ 3 - O - デシル - 6 - O - { 3 - O - [(R) - 3 - メトキシデシル] - 2 - O - [(Z) - 11 - オクタデセノイル] - 4 - O - ホスホノ - β - D - グルコピラノシル} - 2 - O - (3 - オキソテトラデカノイル) - α - D - グルコピラノシド、又はその薬理上許容しうる塩。

25

20. 特許請求の範囲第1項乃至第19項のいずれか1項に記載の化合物を有効成分として含有する医薬。

21. 特許請求の範囲第1項乃至第19項のいずれか1項に記載の化合物を

有効成分として含有する、炎症の予防剤又は治療剤。

22. 特許請求の範囲第1項乃至第19項のいずれか1項に記載の化合物を有効成分として含有する、自己免疫疾患の予防剤又は治療剤。

5

23. 特許請求の範囲第1項乃至第19項のいずれか1項に記載の化合物を有効成分として含有する、敗血症の予防剤又は治療剤。

24. 特許請求の範囲第1項乃至第19項のいずれか1項に記載の化合物を有効成分として含有する、免疫抑制剤。

10

25. 特許請求の範囲第1項乃至第19項のいずれか1項に記載の化合物を有効成分として含有する、冠動脈バイパス形成術後の予後改善剤。

15 26. 医薬組成物を製造するための、特許請求の範囲第1項乃至第19項のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容しうる塩の使用。

27. 特許請求の範囲第1項乃至第19項のいずれか1項に記載の化合物又

はその薬理上許容しうる塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する炎症の予防方法

20 又は治療方法。

28. 特許請求の範囲第1項乃至第19項のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容しうる塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する自己免疫疾患の予防方法又は治療方法。

25

29. 特許請求の範囲第1項乃至第19項のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容しうる塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する敗血症の予防方法又は治療方法。

30. 特許請求の範囲第1項乃至第19項のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容しうる塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する免疫抑制方法。

31. 特許請求の範囲第1項乃至第19項のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容しうる塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する冠動脈バイパス形成術後の予後改善方法。
5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/000434

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07H15/04, 15/10, A61K31/7024, A61P9/00, 29/00, 31/04, 37/02,
37/06, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07H15/04, 15/10, A61K31/7024, A61P9/00, 29/00, 31/04, 37/02,
37/06, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HOMMA, J. Y. et al., Structural Requirements of Lipid A Responsible for the Functions: A Study with Chemically Synthesized Lipid A and Its Analogues, THE JOURNAL OF BIOCHEMISTRY, 1985, Vol. 98, No.2, pages 395 to 406	1-26
A	WO 03/106473 A1 (Sankyo Co., Ltd.), 24 December, 2003 (24.12.03), Full text & JP 2004-75670 A & AU 2003/242470 A1	1-26
P, X	JP 2004-217630 A (Sankyo Co., Ltd.), 05 August, 2004 (05.08.04), Full text & WO 2004/58788 A1 & AU 2003/289493 A1	1-26

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
23 February, 2005 (23.02.05)

Date of mailing of the international search report
08 March, 2005 (08.03.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/000434

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 10-324694 A (Sankyo Co., Ltd.), 08 December, 1998 (08.12.98), Full text & WO 98/42719 A1	1-26
A	JP 2001-348396 A (Sankyo Co., Ltd.), 18 December, 2001 (18.12.01), Full text & WO 01/77133 A1	1-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/000434

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 27-31
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 27 to 31 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' C07H15/04, 15/10, A61K31/7024, A61P9/00, 29/00, 31/04, 37/02, 37/06, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' C07H15/04, 15/10, A61K31/7024, A61P9/00, 29/00, 31/04, 37/02, 37/06, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	HOMMA, J. Y. et al., Structural Requirements of Lipid A Responsible for the Functions : A Study with Chemically Synthesized Lipid A and Its Analogues, THE JOURNAL OF BIOCHEMISTRY, 1985, Vol. 98, No. 2, pages 395-406	1-26
A	WO 03/106473 A1 (三共株式会社) 2003.12.24、全文 & JP 2004-75670 A & AU 2003/242470 A1	1-26

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

23. 02. 2005

国際調査報告の発送日 08. 3. 2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

伊藤 幸司

4C 9450

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) .	関連すると認められる文献	関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
P, X	JP 2004-217630 A (三共株式会社) 2004.08.05、全文 & WO 2004/58788 A1 & AU 2003/289493 A1	1-26
A	JP 10-324694 A (三共株式会社) 1998.12.08、全文 & WO 98/42719 A1	1-26
A	JP 2001-348396 A (三共株式会社) 2001.12.18、全文 & WO 01/77133 A1	1-26

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 27-31 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲27-31は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかつた。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかつたので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかつたので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあつた。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかつた。